

Aus dem Pathologischen Institut  
der Universität Erlangen-Nürnberg  
(Direktor: Professor Dr. med. Volker Becker)

---

# EVANS-Syndrom

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
dem Fachbereich Medizin  
der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von  
Paul Rainer Mehling  
aus Würzburg

1975 12 4 34



Aus dem Pathologischen Institut  
der Universität Erlangen-Nürnberg  
(Direktor: Professor Dr. med. Volker Becker)

---

# EVANS-Syndrom

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
dem Fachbereich Medizin  
der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von  
**Paul Rainer Mehling**  
aus Würzburg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin  
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. V. Becker

Tag der mündlichen Prüfung: 01. Dezember 1975

Meinem Vater  
in  
Dankbarkeit  
gewidmet



## I n h a l t

|                                                        | Seite |
|--------------------------------------------------------|-------|
| Einleitung                                             | 1     |
| Beobachteter Fall                                      | 1     |
| Anamnese                                               | 1     |
| Klinik                                                 | 2     |
| Obduktion                                              | 5     |
| Epikrise                                               | 8     |
| Diskussion                                             | 10    |
| A. Geschichtliches                                     | 10    |
| B. Differenzierung des EVANS-Syndroms                  | 12    |
| C. Klinik                                              | 15    |
| I. Häufigkeit und Typenverteilung                      | 15    |
| II. Geschlechts- und Altersverteilung, Mortalitätsrate | 16    |
| III. Anamnese                                          | 19    |
| 1. Familienanamnese                                    | 19    |
| 2. Eigenanamnese                                       | 20    |
| a) Unspezifische Vorerkrankungen                       | 20    |
| b) Spezifische Vorerkrankungen                         | 20    |
| IV. Klinische Befunde und Diagnostik                   | 21    |
| 1. Symptomatik                                         | 21    |
| 2. Haematologische Befunde                             | 27    |
| A. Rotes Blutbild                                      | 27    |
| B. Weißes Blutbild                                     | 31    |
| C. Blutgerinnungsstatus                                | 33    |
| D. Knochenmarksbefunde                                 | 36    |
| 3. Serologische Befunde                                | 38    |
| 4. Serum-Eiweiß-Spektrum                               | 42    |
| 5. Blutchemie                                          | 43    |
| 6. Urinbefunde                                         | 43    |
| 7. Neurologische Befunde                               | 43    |
| 8. EVANS-Syndrom und Schwangerschaft                   | 45    |

|                                            | Seite |
|--------------------------------------------|-------|
| V. Therapie                                | 47    |
| 1. Symptomatische Therapie                 | 47    |
| 2. Kausale Therapie                        | 48    |
| VI. Überlebenszeit und Todesursachen       | 50    |
| D. Abgrenzung vom Moschcowitz-Syndrom      | 54    |
| E. Pathologische Befunde                   | 57    |
| 1. Klinische Pathologie                    | 57    |
| 2. Obduktionsbefunde                       | 59    |
| F. Theorien zur Aetiologie und Pathogenese | 61    |
| G. Zusammenfassung                         | 71    |
| Literatur                                  | 74    |
| Lebenslauf                                 | 83    |

## Einleitung

Die Autoaggressionskrankheit EVANS-Syndrom ist klinisch definiert als die Kombination einer durch Wärmeautoantikörper hervorgerufenen autoimmunhaemolytischen Anaemie mit einer idiopathischen thrombocytopenischen Purpura. Die Wärmeautoantikörper lassen sich durch einen positiven direkten Coombs-Test nachweisen.

Die Obduktion eines 32 Jahre alt gewordenen Patienten mit einem derartigen Krankheitsbild ist Anlaß, über diesen Fall zu berichten und an Hand der Analyse von 112 in der Literatur mitgeteilten Fällen einen Überblick über Klinik und Pathologie des EVANS-Syndrom zu geben.

## Beobachteter Fall

### Anamnese

Die Familienanamnese des 32 Jahre alt gewordenen Patienten ist unauffällig, insbesondere besteht kein Anhalt für Erbkrankheiten.

An Kinderkrankheiten Masern und Mumps erinnerlich. Seit 1948 rezidivierende Hornhautulcera am rechten Auge. 1953 Appen-

dektomie, 1958 Pneumonie rechts, 1960 Thrombose des rechten Unterschenkels mit nachfolgendem Ulcus cruris, 1968 Pneumonie links. Bis 1971 rezidivierende Ulcera cruris an beiden Unterschenkeln. Erstmals im Januar 1969 Schmerzen in der Herzgegend, Tachycardie und zunehmende Anaemie, außerdem ziehende Schmerzen in beiden Nierenlagern. Wegen dieser Beschwerden Einweisung in die Medizinische Universitätsklinik Erlangen.

### Klinik

Bei der Aufnahme im Jahre 1969 war der sehr blasse, subikterische Patient in schlechtem Allgemeinzustand. Leber und Milz waren nicht tastbar vergrößert. Die BKS war mit 167/176 maximal beschleunigt. Es fand sich eine schwere Anaemie (Erythrocyten 1,2 Mill., Hb 4,0 g%, Hb<sub>E</sub> 33 ), eine geringgradige Leukocytose ( $13\ 000/\text{mm}^3$ ) und eine deutliche Thrombopenie ( $34\ 000/\text{mm}^3$ ). Die Reticulocytenzahlen waren mit 475 % stark erhöht. Im Differentialblutbild fand sich eine erhebliche Eosinophilie von 43 %. Der Antikörpersuchtest und der direkte Coombs-Test waren sehr stark positiv, außerdem waren Autoagglutinine nachweisbar. Das Serumbilirubin war auf 2,2 mg% erhöht, davon das indirekte Bilirubin auf 1,5 mg%. SGOT und SGPT waren mit 21 bzw. 25 mU nur unwesentlich erhöht, die LDH mit 480 mU dagegen deutlicher. Die Prothrombinzeit und die partielle Thromboplastinzeit waren deutlich verlängert, das Fibrinogen dagegen mit 430

mg% normal. Die Lues-Komplementbindungsreaktionen waren positiv, der Nelson-Test aber negativ.

Röntgenologisch fanden sich fleckig-wabige inhomogene Verdichtungen beider Lungen, rechts mehr als links. Eine Virus-pneumonie ließ sich jedoch durch Verlaufskontrollen und die negativen Komplementbindungsreaktionen ausschließen.

Der Sternalmarksausstrich zeigte die typischen Veränderungen wie bei schwerer haemolytischer Anaemie. Der Serumharnstoff war mit 33 mg% und das Kreatinin mit 1,6 mg% gering erhöht. Der eiweißhaltige Urin enthielt im Sediment reichlich Erythrocyten, Leukocyten, Bakterien, hyaline und granulierte Zylinder.

Aus all diesen Befunden wurde die klinische Diagnose einer immunhaemolytischen Anaemie mit Thrombopenie gestellt. Wegen der Eosinophilie und der rezidivierenden Ulcera cruris wurde als Grundkrankheit eine Kollagenose vermutet, die sich jedoch durch zahlreiche Haut-Muskel-Biopsien nicht bestätigen ließ. Da sich auch für eine maligne Systemerkrankung oder ein Tumorgeschehen keine Anhaltspunkte ergaben, wurde eine primäre autoimmunhaemolytische Anaemie mit Thrombopenie (EVANS-Syndrom) angenommen.

Unter der Behandlung mit Erythrocytenkonzentraten, Antibiotica und Prednison ließ sich eine weitgehende Normalisierung des Blutbildes erreichen. Die Thrombocytenzahlen stiegen jedoch nicht über  $60\,000/\text{mm}^3$  an.

Trotz einer Prednison-Dauerbehandlung kam es im Juli 1969 erneut zu einer haemolytischen Krise. Es bestanden hohe Temperaturen, Husten mit blutigem Auswurf. Im Röntgenbild der Lunge Verstärkung der schon bekannten Strukturverdichtungen beider Lungen. Die Thrombocytenwerte sanken auf 10 000 ab. Deshalb jetzt Entschluß zu einer immunsuppressiven Behandlung mit Imurek<sup>R</sup>. Unter einer Dauerbehandlung von 150 mg Imurek<sup>R</sup> täglich kam es zu einer deutlichen Befundbesserung. Die BKS war nur noch mittelgradig beschleunigt, Haemolysezeichen waren nicht mehr nachzuweisen, die Thrombocytenzahlen lagen konstant bei 60 000/mm<sup>3</sup>. Der direkte Coombs-Test blieb allerdings positiv.

Im April 1970 wurde das Imurek<sup>R</sup> auf Wunsch des Patienten, der geheiratet hatte, wegen Kinderwunsch abgesetzt. Wenige Tage danach kam es erneut zu einer schweren haemolytischen Krise, die mit hohen Prednison-Dosen zu beherrschen war. Prothrombinzeit und partielle Thromboplastinzeit waren erneut verlängert. Die Thrombocytenzahlen fielen jedoch nicht weiter ab. Der Urinbefund war nicht pathologisch, Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin und Kreatinin-Clearance lagen im Normbereich. Die Milz war jetzt szintigraphisch deutlich vergrößert und zeigte das Bild eines Milzinfarkts. Die gesamte rechte Lunge zeigte szintigraphisch eine deutlich verminderte Partikelfixation.

Im Dezember 1970 erneute Verschlechterung des Allgemeinzustands. Bei der stationären Untersuchung wiederum haemo-

lytische Krise, die durch Erhöhung der Prednison-Dosis beherrscht werden konnte. Diesmal war eine Tetanolprophylaxe nach geringfügigem Trauma vorausgegangen.

Im Mai 1971 erneute stationäre Aufnahme wegen heftiger kolikartiger Schmerzen im rechten Oberbauch. Die Zeichen der Haemolyse waren jetzt weniger stark ausgeprägt. Dagegen bestanden deutliche Zeichen einer Niereninsuffizienz (HN 100 mg%, Kreatinin 2,8 mg%). Der eiweißhaltige Urin enthielt im Sediment reichlich Leukocyten, Erythrocyten, hyaline und granulierte Zylinder. Die Thrombocytenwerte lagen bei 60 000, Prothrombinzeit und partielle Thromboplastinzeit waren deutlich verlängert. Röntgenologisch wirkte das Herz stark dilatiert. Für die heftigen rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden fand sich keine Erklärung. Praefinal wurde unter der Annahme einer protrahierten Verbrauchskoagulopathie eine Heparinbehandlung eingeleitet.

Das Allgemeinbefinden des Patienten verschlechterte sich jedoch zusehends, am 9.6.1971 Exitus letalis im Herz-Kreislaufversagen.

### Obduktion

Bei der Obduktion (SN 353/71) fanden wir eine generalisierte, offenbar rezidivierende Verbrauchskoagulopathie mit petéchiellen Blutungen in beiden Nieren und Lungen sowie Mikrothrombosen durch fibrinoide und hyaline, teils frische, teils in

Organisation begriffene, teils schon organisierte Thromben.

Im Gehirn sah man eine Thrombangiopathie im Kapillarstromgebiet und an den kleinen Arterien der Leptomeningen (siehe Abbildung 1) und des Gehirns (siehe Abbildung 2) mit teilweise fast völligem Verschuß, partiellen Kapillarthrombosen, Wandverdickungen und Intimaproliferationen. Gefäßbezogen umschriebene frische und alte Parenchymläsionen in Form fokaler Verödungen und Erweichungen sowie frischer Nekrosen und disseminierter Nervenzellnekrosen.

In den Lungen eine ausgeprägte braune Stauungsinduration mit zahlreichen haemosiderinspeichernden Makrophagen. In kleinkalibrigen Lungenarterien multiple, teils frische, teils in Organisation begriffene und größtenteils organisierte und rekanalisierte thromboembolische (?) Verschlüsse. Flächenhafte Verwachsung der gesamten rechten Pleura.

Haemorrhagischer Pleuraerguß links von 100 ml. Ausgeprägtes Lungenödem beidseits.

Am Herzen fanden wir eine ausgeprägte Links- und Rechts-herzhypertrophie und -dilatation (Herzgewicht 650 g), an der Mitral- und Aortenklappe eine Endocarditis verrucosa simplex wie bei Schock und Verbrauchskoagulopathie. Große subepicardiale Äste der Herzkranzarterien frei durchgängig, nur histologisch nachweisbare geringgradige Intimafibrose. In den Arteriolen des Herzmuskels multiple, teils frische hyaline, teils in Organisation begriffene und vielfach

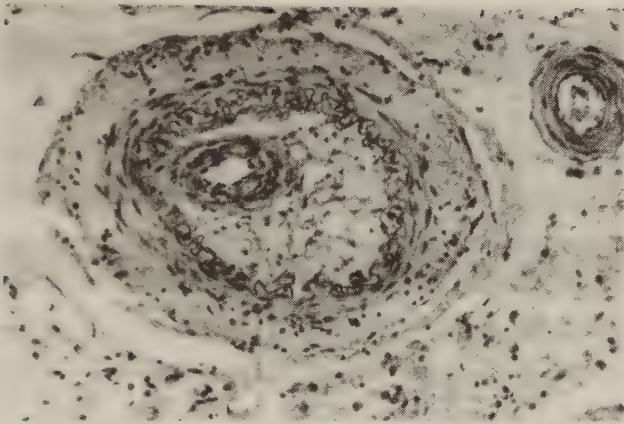


Abb. 1: Die kleinen Arterien der Leptomeningen waren durch eine teils konzentrische, überwiegend aber exzentrisch gelagerte lockere "Intimaproliferation" hochgradig eingeengt, entzündliche Infiltrate waren nicht nachweisbar (Kongorot, Vergr. 100fach).

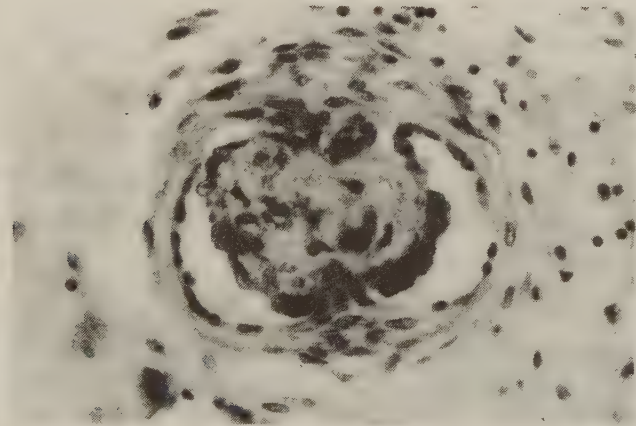


Abb. 2: Auch im Kapillarstromgebiet des Gehirns fanden sich Obstruktionen: diese thrombangitische Formation hat die Gefäßlichtung weitgehend verlegt (Kresylviolett, Vergr. 160fach).



organisierte Thromben, vielfach mit fast vollständigem Verschuß des Gefäßes (siehe Abbildung 3 und 4). Im Myocard mit Praedilektion in den subendocardialen Abschnitten multiple disseminierte Herzmuskelfaserschwielen.

In sehr zahlreichen Arteriolen der Niere multiple unterschiedlich alte Gefäßverschlüsse, überwiegend jetzt reichlich hyaline Thromben in den Vasa afferentia (siehe Abbildung 5) und den intertubulären Kapillaren. Glomerula mit unterschiedlich ausgeprägter Thrombose einzelner oder aller Schlingen und maximaler Blutfülle der durchgängigen Schlingen neben abschnittsweise total hyalin verödeten Nierenkörperchen (siehe Abbildung 6). Petechiale Haemorrhagien in den Tubuli und im Interstitium sowie feinherdige, leukozytär demarkierte haemorrhagische Infarzierungen. Trübe Schwellung, vermehrte Eiweißpermeabilität, kleinfleckige Blutungen in der Nierenbeckenschleimhaut (Nierengewicht zusammen 400 g).

Haemosiderose der Milz und multiple, narbig konsolidierte Infarktherde und Gandy-Gamna'sche Knötchen (Milzgewicht 240 g).

Subakute Blutstauung der Leber sowie diskrete mittel- bis großtropfige Epithelverfettung, spärliche Sternzellsiderose und geringgradige intrahepatische Cholestase (Lebergewicht 2010 g). Im Knochenmark aus Wirbelkörper und Femur reaktiv gesteigerte, überwiegend normoblastische Erythropoese, intakte Megakaryocyten.

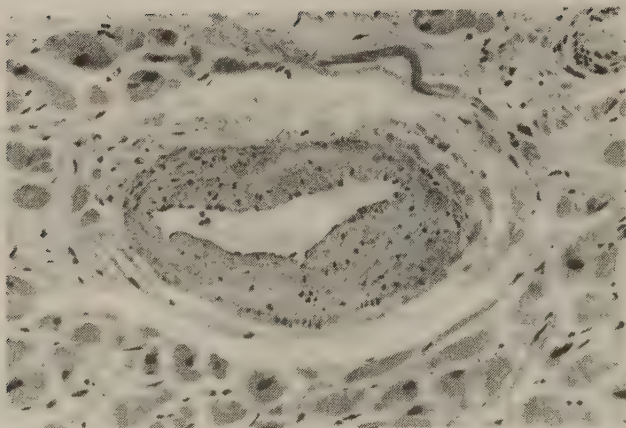


Abb. 3: Während die großen Äste der Herzkranzarterien frei durchgängig waren, fanden sich in den intramuralen Verzweigungen unterschiedlich ausgeprägte Stenosen durch nicht-entzündliche Intimaproliferate (Haematoxylin-Eosin, Vergr. 100fach).

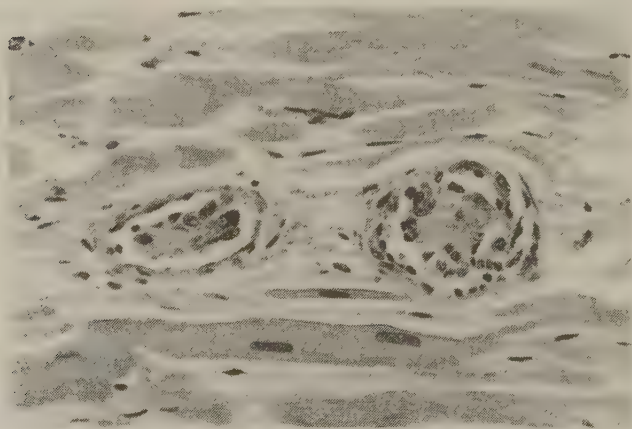


Abb. 4: In den Arteriolen und Venolen des Myocard in Organisation begriffene wandhaftende Thromben, durch die die Gefäßlichtung weitgehend verlegt ist (Haematoxylin-Eosin, Vergr. 160fach).

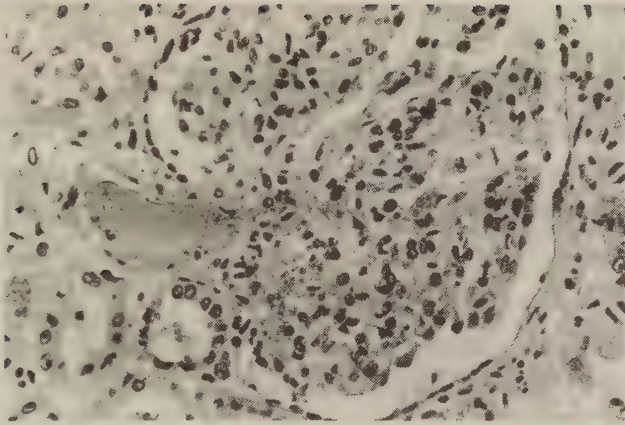


Abb. 5: Verschuß des Vas afferens eines Glomerulum durch einen frischen hyalinen Thrombus (Haematoxylin-Eosin, Vergr. 160fach).

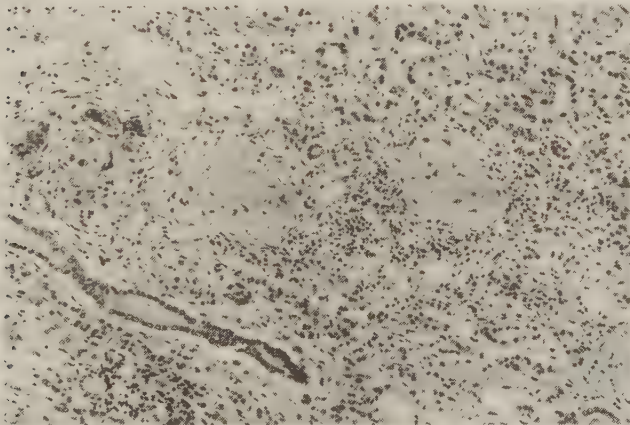


Abb. 6: Vereinzelt fanden sich auch hyalin verödete Nierenkörperchen (Haematoxylin-Eosin, Vergr. 100fach).

Zwei fünfmarkstückgroße konfluierende, mit Schorf bedeckte und mit braun-atrophischer Haut umgebene Ulcera cruris oberhalb des rechten Außenknöchels. Phlebosklerose der Vena tibialis posterior. Organisierter, teilweise rekana-lisierter thrombotischer Verschluß der Vena poplitea. In Organisation begriffener thrombotischer Verschluß der rech-ten Vena subclavia und der proximalen und medialen Vena brachialis (Venenkatheter nach klinischen Angaben).  
Starkes Ödem des rechten Arms.

Hauptleiden und Todesursache: Idiopathische, autoimmun-haemolytische Anaemie und chronische Thrombocytopenie mit generalisierter thrombotischer Mikroangiopathie infolge rezidivierender intravaskulärer Gerinnung (EVANS-Syndrom, Gruppe II). Kombiniertes Links-Rechtsherzversagen.

Epikrise: Da auf Grund der vorliegenden Befunde eine sym-ptomatische autoimmunhaemolytische Anaemie ausgeschlossen werden kann, bleibt die Aetiologie des Grundleidens unklar und man muß das Vorliegen einer "idiopathischen" Auto-aggressionskrankheit annehmen.

Aufklären läßt sich dagegen die Pathogenese der generali-sierten Mikrothrombosen. Man muß zunächst davon ausgehen, daß jede Haemolyse - gleich welcher Art - über Freisetzung von thromboplastischem Material und evtl. zur plättchen-

aggregation führenden ATP-Freisetzung und gleichzeitiger RES-Blockade das Gerinnungssystem anstößt und so Mikrothromben entstehen. Dies gilt insbesondere für die Immunhaemolyse, denn Antigen-Antikörper-Komplexe führen ebenfalls zur Plättchenaggregation.

Es ergibt sich unter diesen Aspekten also folgende Reaktionskette: Immunhaemolyse - Störungen im Gerinnungssystem - rezidivierende Thrombosen und Lungenembolien. Für diese Reaktionskette sprechen auch die klinisch beobachteten Thrombocytopenien während der haemolytischen Krisen.

In der Schlußphase der Erkrankung entwickelte sich eine regelrechte Verbrauchskoagulopathie mit Schock. Deshalb ist die klinisch stumm gebliebene Endocarditis als Endocarditis verrucosa simplex bei Verbrauchskoagulopathie zu werten. Diese Endocarditis hat offenbar ihrerseits zu Embolien geführt (Milz, Niere). Andererseits entwickelten sich generalisierte hyaline Thromben, besonders in der Lunge, in den Gefäßen des Herzens und der Niere.

Die Kombination einer autoimmunhaemolytischen Anaemie mit einer Thrombocytopenie bzw. thrombotischen-thrombocytopenischen Purpura ist 1951 von EVANS und Mitarb. beschrieben worden und seitdem als EVANS-Syndrom in die Literatur eingegangen. Der vorliegende Fall wäre in die Gruppe II der von EVANS beschriebenen Fälle einzuordnen. Zur Ausbildung einer regelrechten Purpura ist es - abgesehen von den petechialen Nieren- und Lungenblutungen - nicht mehr gekommen.

## D i s k u s s i o n

### A. Geschichtliches

Der Begriff "EVANS-Syndrom" wurde 1962 erstmals von SILVERSTEIN und HECK verwendet. Die Autoren wollten damit die grundlegende Arbeit über ein Krankheitsbild mit gemeinsamem Vorkommen einer idiopathischen autoimmunhaemolytischen Anaemie und einer idiopathischen thrombocytopenischen Purpura, die 1951 von EVANS und Mitarb. veröffentlicht wurde, würdigen.

EVANS hatte als erster einen gemeinsamen autoimmunologischen Pathomechanismus für beide Blutzellenelemente postuliert. Das Krankheitsbild selbst wurde jedoch schon 1932 von WAUGH, 1933 von CASSANO und 1947 von FISHER beschrieben.

In Erweiterung der Autoimmun-Theorie wies KISSMEYER-NIELSEN (1952) auf die Möglichkeit einer Bedeutung von Erbfaktoren hin. CROSBY schloß sich 1957 der Meinung von EVANS an, daß es sich um eine immunologisch bedingte Thrombocytenschädigung durch Autoantikörper handelt, diskutierte jedoch eine von ihm beobachtete Neigung zur Thrombusbildung, wodurch es zur Thrombocytopenie und zu thromboembolischen Komplikationen komme. Zur gleichen Ansicht gelangten auch BRUNNER und FRICK 1962, die mit ihrer Arbeit als erste im deutsch-

sprachigen Raum über das EVANS-Syndrom berichteten. Der Verdacht, daß es sich bei diesem Krankheitsgeschehen um somatische Mutationen in Antikörper-bildenden Zellen handeln könnte, wurde 1965 von MATTHEWS geäußert, da er das EVANS-Syndrom in Verbindung mit einer exzessiven Hypergamma-globulinaemie beobachtete.

Bereits EVANS et al. wiesen 1951 auf das mögliche Auftreten der Erkrankung bei einer Schwangerschaft hin. Der Problembereich EVANS-Syndrom und Schwangerschaft wurde jedoch erst 1966 von SILVERSTEIN ausführlich diskutiert. Die Möglichkeit, daß dieses Krankheitsgeschehen vielleicht sogar durch eine Schwangerschaft ausgelöst werden kann, wurde 1970 von LONGPRE an Hand eines Falles aufgegriffen.

Auf den Wert von erythrokinetischen Untersuchungen mit Chrom 51 für die Indikation zur Splenektomie haben 1959 DAUSSET et al. zum erstenmal hingewiesen. Über die Durchführung derartiger Untersuchungen mit radioaktiv markierten Erythrozyten wird jedoch erst 1962 von BRUNNER und FRICK berichtet. Die ersten Angaben von Untersuchungen über Abbauort und über Lebenszeit mit Chrom 51-markierten Thrombocyten finden sich 1964 bei BRUNET und Mitarb.

Über eine erfolgreiche Therapie mit Cortison und ACTH wird 1952 zum erstenmal von LOEB berichtet. CROSBY und RAPPAPORT

beobachteten 1957 eine Neigung zu thromboembolischen Komplikationen und schlugen daher vor, mit Antikoagulantien zu behandeln, wohingegen RICHMOND und WOODRUFF (1963) einen Fall veröffentlichten, bei dem sie das Krankheitsgeschehen erstmals erfolgreich mit Cytostatica beherrschen konnten.

## B. Differenzierung des EVANS-Syndroms

### 1. Differenzierung nach EVANS

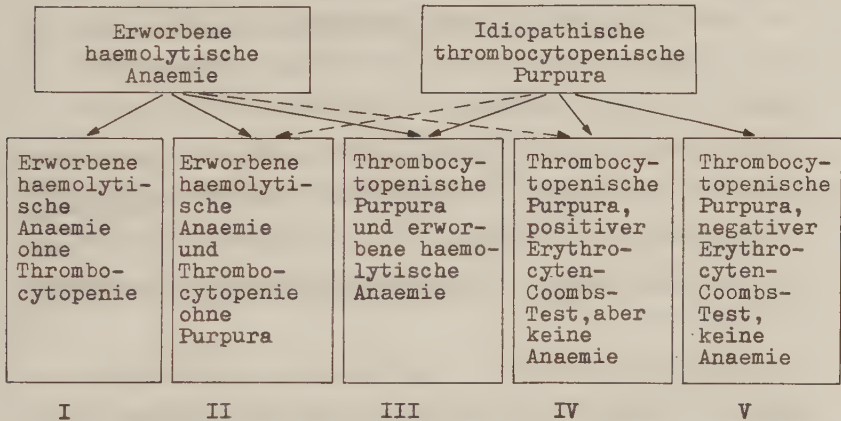
EVANS et al. (1951) wollten mit ihrer Arbeit die auto-aggressive Pathogenese des chronischen Morbus WERLHOF dadurch erhärten, daß sie die Syntropie von haemolytischer Anaemie und Thrombocytopenie darstellten und so in der Lage waren, aus dem gemeinsamen Auftreten auf eine gemeinsame Ursache zu schließen. Zu diesem Zweck teilten sie ihr Krankengut in die in Abbildung 7 zusammengefaßten fünf Gruppen ein.

### 2. Erweiterte Differenzierung

Bei Durchsicht der Literatur ergibt sich die Notwendigkeit einer zusätzlichen Differenzierung. In der von EVANS vorgenommenen Gruppierung ist nicht die von uns immer wieder beobachtete Möglichkeit enthalten, daß die Anaemie der Thrombo-

Abb. 7:

Mögliche Kombinationen von erworbener haemolytischer Anaemie und idiopathischer thrombocytopenischer Purpura (nach EVANS et al. 1951).



cytopenie zeitlich vorausgeht oder sich erst später entwickelt. Auf dieses asynchrone Erscheinungsbild hat auch BEGEMANN (1970) hingewiesen. Darüber hinaus schien uns noch ein zusätzliches Kriterium von besonderem Interesse. Allgemein wird die Splenektomie als therapeutische Möglichkeit bei chronischer idiopathischer Thrombocytopenie als indiziert angesehen (BALDINI 1972, MARTIN u. SCHUBERT 1967, KRAUS et al. 1959, WEINREICH 1959). Dies wird damit begründet, daß zum einen die mit Antikörpern beladenen Thrombocyten in erster Linie durch die Milz eliminiert werden und zum anderen dadurch, daß bei der Splenektomie mit der Milz ein wichtiges Antikörper-bildendes Organ aus dem Organismus entfernt wird.

Deshalb teilten wir die in der Literatur gefundenen Fälle, bei denen sich eine Anaemie vor der Thrombocytopenie entwickelt hatte oder dieser erst später folgte, in zwei Untergruppen ein:

I a: Patienten, bei denen sich eine Thrombocytopenie nach Splenektomie wegen Anaemie entwickelt hatte, also obwohl das Organ, das in erster Linie die mit Antikörper beladenen Thrombocyten aus dem Blut eliminiert, bereits entfernt worden war.

V b: Patienten, bei denen sich eine Anaemie nach Splenektomie wegen Thrombocytopenie entwickelt hatte, also obwohl das

Organ, das einen wichtigen Teil des Antikörper-bildenden Systems einnimmt, bereits entfernt worden war.

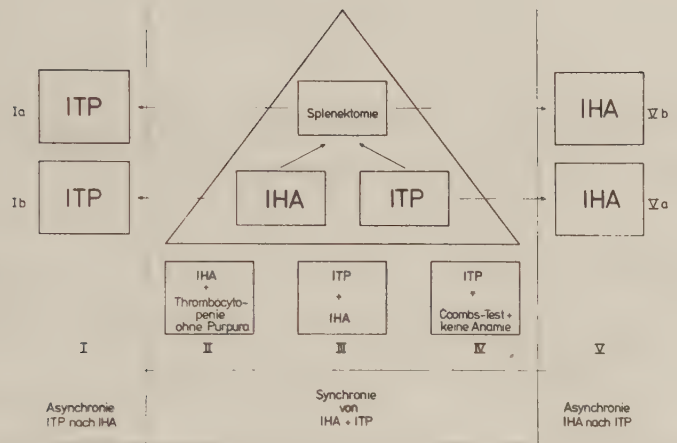
Unter Berücksichtigung dieser Fälle haben wir die in Abbildung 8 zusammengestellte modifizierte Differenzierung der in der Literatur mitgeteilten Fälle durchgeführt.

## C. Klinik

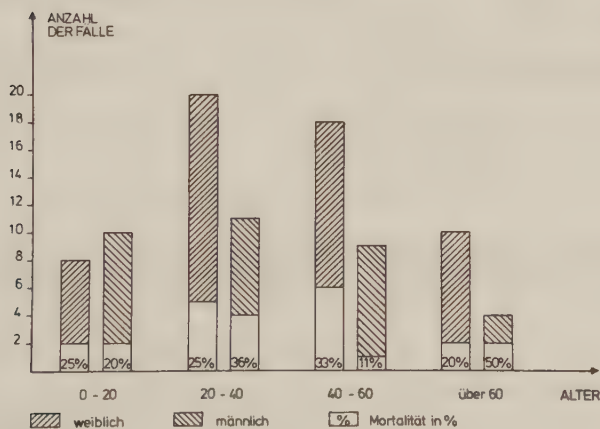
### I. Häufigkeit und Typenverteilung

Das EVANS-Syndrom gehört zu den seltenen haematologischen Erkrankungen. SILVERSTEIN und HECK (1962) fanden im Krankengut der Mayo-Klinik unter 399 Patienten mit haemolytischen Anaemien und 367 Patienten mit thrombocytopenischer Purpura diese Kombination nur in 6 Fällen. Das würde einer Häufigkeit von 0,7 % entsprechen. Demgegenüber beobachteten DAUSSET und COLOMBANI (1959) eine Häufigkeit von 13,2 % bei 11 Thrombocytopenien unter 83 Fällen mit autoimmunhaemolytischer Anaemie und bei CROSBY und RAPPAPORT (1957) lag der Prozentsatz mit 52,9 % bei 18 Fällen mit Thrombocytopenie unter 34 Patienten mit autoimmunhaemolytischer Anaemie am höchsten. BRUNET (1964) fand unter 110 Fällen mit immunhaemolytischer Anaemie und 230 Fällen mit thrombocytopenischer Purpura diese Kombination 10mal (2,9 %).





**Abb. 8:** Differenzierung des EVANS-Syndroms in 5 verschiedene Typen (wie in Abb. 7) und zusätzliche Aufgliederung der Typen I und V in 2 Untergruppen (IHA = immun-haemolytische Anaemie, ITP = idiopathische thrombocytopenische Purpura, weitere Erklärung siehe Text).



**Abb. 9:** Alters- und Geschlechtsverteilung sowie Mortalität bei 94 Patienten mit EVANS-Syndrom.

Wir haben aus der Literatur 112 Fälle zusammengestellt, die sich wie in Tabelle 1 dargestellt verteilen.

Tabelle 1:

Verteilung von aus der Literatur zusammengestellten Fällen mit EVANS-Syndrom.

| Typ                        | Ia | Ib | II | III | IV | Va | Vb |
|----------------------------|----|----|----|-----|----|----|----|
| Differenzierung nach EVANS |    |    | 30 | 59  | 10 |    |    |
| Erweiterte Differenzierung | 6  | 5  | 30 | 29  | 10 | 9  | 10 |

Die bei BOUSSER (1955), PISCOTTA (1959), SECCO (1960) und BRUNET (1964) gefundenen 13 Fälle konnten nicht nach Typen aufgegliedert werden.

II. Geschlechts- und Altersverteilung, Mortalitätsrate

In der Geschlechts- und Altersverteilung und in der Mortalitätsraten-Bestimmung sind die von CROSBY und RAPPAPORT (1957) mitgeteilten 13 Patienten nicht berücksichtigt worden, da es sich hier um ein ausgewähltes Kollektiv aus den Akten des Armed Forces Institute of Pathology handelte.

#### a) Geschlechtsverteilung

Von 94 Patienten waren 58 weiblich und 36 männlich, was einem Verhältnis von 1,61:1 entspricht. Ähnliche Werte mit einem Überwiegen des weiblichen Geschlechts finden sich auch bei DAUSSET und COLOMBANI (1959) mit 1,75:1 und SILVERSTEIN und HECK (1962) mit 2:1.

Differenziert man die Geschlechtsverteilung jedoch nach Typen (siehe Tabelle 2), so fällt der hohe männliche Anteil in Gruppe Ib, der hohe weibliche Anteil in Gruppe II und ein Verhältnis von annähernd 1:1 in den Gruppen IV und V auf.

#### b) Altersverteilung

Der jüngste Patient war 7 Wochen, der älteste 81 Jahre alt. Die Altersverteilung veranschaulicht Abbildung 9. Für beide Geschlechter ergibt sich eine steigende Häufigkeit zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Darüber hinaus scheint das männliche Geschlecht bis zum 20. Lebensjahr relativ stärker und nach dem 60. Lebensjahr relativ weniger stark betroffen zu sein als das weibliche.

#### c) Mortalität

Von den 94 Patienten sind 24 verstorben (25 %). Bei den Frauen steigt die Sterblichkeit zwischen dem 40. und 60.

Lebensjahr zunehmend an, hat hier mit 33 % ihr Maximum und nimmt dann wieder ab. Im Gegensatz dazu liegt beim männlichen Kollektiv das Minimum mit 11 % gerade zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Hier führen die 20- bis 40jährigen mit einer Sterblichkeit von 36 % und die über 60jährigen mit 50 % (siehe Abbildung 9).

Die Analyse der Sterblichkeit in Abhängigkeit von der Typeneinteilung des Syndroms ist in Tabelle 2 wiedergegeben. Dabei zeigt sich, daß keiner der Patienten mit einer Erkrankung von Typ IV verstorben ist, wohingegen bei Typ Va und Vb die Letalität mit 50 % bzw. 66,6 % besonders hoch lag.

Tabelle 2:

Geschlechtsverteilung und Mortalität in Abhängigkeit vom Typ der Erkrankung.

| Typ        | Ia   | Ib   | II     | III    | IV  | Va   | Vb     |
|------------|------|------|--------|--------|-----|------|--------|
| weiblich   | 4    | 2    | 12     | 19     | 5   | 5    | 5      |
| männlich   | 1    | 3    | 3      | 9      | 5   | 4    | 4      |
| zusammen   | 5    | 5    | 15     | 28     | 10  | 9    | 9      |
| verstorben | 2    | 1    | 5      | 6      | 0   | 4    | 6      |
| Mortalität | 40 % | 20 % | 35,8 % | 22,2 % | 0 % | 50 % | 66,6 % |

### III. Anamnese

#### 1. Familienanamnese

Nur 6 Autoren machen Angaben über die Familienanamnese.

BRUNNER und FRICK (1962) berichten über eine Patientin mit Cystenleber, deren Vater mit 60 Jahren an einer autoptisch gesicherten Cystenleber verstarb. Ein Kausalzusammenhang zwischen Cystenleber und EVANS-Syndrom ist jedoch unwahrscheinlich. Bei 3 weiteren Fällen stand eine haemorrhagische Diathese im Vordergrund. Einmal wurde die Tochter eines 49jährigen Mannes (EVANS et al. 1951) und einmal eine Tante 2. Grades eines 7jährigen Jungen (BONHAM-CARTER 1954) wegen idiopathischer Thrombocytopenie splenektomiert. Die Großmutter einer Patientin verstarb an einer haemorrhagischen Purpura (WAUGH 1932). Über eine Anaemie in der Familienanamnese wird 2mal berichtet (HENNEMANN und KRAUS 1964, KISSMEYER-NIELSEN 1952). Die von KISSMEYER-NIELSEN durchgeführte systematische Untersuchung der Familienmitglieder seiner Patientin ergab, daß eine Tante mit einer subakuten Thrombocytopenie, ein Onkel mit einer Erniedrigung der Gamma-Globuline und ein Bruder mit einer Neigung zur Epistaxis behaftet waren. Auf die Bedeutung hereditärer Faktoren als Ursache für ein gesteigertes Antikörperbildungsvermögen wird verschiedentlich hingewiesen (EVANS et al. 1951, KISSMEYER-NIELSEN 1952, HENNEMANN und KRAUS 1964).

## 2. Eigenanamnese

### a) Unspezifische Vorerkrankungen

Über nicht-infektiöse und nicht-allergische Erkrankungen wird verschiedentlich berichtet, ohne daß man daraus einen Zusammenhang zum EVANS-Syndrom ersehen könnte. Interessant ist, daß - wie bei unseren Patienten - auch kolikartige Beschwerden im Bereich des rechten Oberbauchs beobachtet wurden (HÖRDER, MANRIQUE, WEINREICH 1966).

Sehr häufig wird über infektiöse oder allergische Vorerkrankungen berichtet:

- Gonorrhoe 24 Jahre vor Krankheitsbeginn (SIEVERS 1965),
- rheumatisches Fieber (WAUGH 1932),
- Gelenkrheuma (MÜLLER, WEINREICH 1966),
- 4mal Ekzeme (BONHAM-CARTER 1954, HARRIS-JONES 1958, LEES 1960, d'HEUREUSE-GERHARDT 1968),
- 3mal Lungenentzündung (FRITZ 1962, PIROFSKY 1969),
- rezidivierende Bronchitiden (d'HEUREUSE-GERHARDT 1968),
- 7mal "Infekte der oberen Luftwege", teils mit Lymphknotenschwellung, Fieber, Schüttelfrost und Stirnhöhlen-eiterung (EVANS 1951, BONHAM-CARTER 1954, MÜLLER, WEINREICH 1956, STEFFANINI-PIOMELLI 1959, SIEVERS 1965, HÖRDER 1966, STERNDORFF 1967).

### b) Spezifische Vorerkrankungen

Vorerkrankungen oder Symptome mit Hinweis auf eine Anaemie  
waren sehr selten. 2mal wird über eine vorausgegangene

Anaemie unbekannter Genese berichtet (STICKNEY und HANLON 1956, LONGPRE 1970), in einem Fall wurde eine Schwäche und Gelbsucht in der Jugend (EVANS 1943) und in einem anderen eine "Bleichsucht" (MÜLLER und WEINREICH 1956) gesehen.

Vorerkrankungen oder Symptome mit Hinweis auf eine haemorrhagische Diathese wurden häufiger registriert:

- 6mal Purpura (LOEB 1952, STICKNEY und HANLON 1956, CROSBY 1957, HARRIS-JONES 1958, SILVERSTEIN und HECK 1962, BRUNNER und FRICK 1962),
- 5mal Epistaxis (EVANS 1951, HARRIS-JONES 1958, LEES 1960, HÖRDER et al. 1966, BRUNNER und FRICK 1962),
- 3mal Neigung zu blauen Flecken (WAUGH 1932, GÜNTHER und BUBE 1962, SILVERSTEIN und HECK 1962) und
- 2mal schwere Metrorrhagien (KISSMEYER-NIELSEN 1952, OTTO 1970).

#### IV. Klinische Befunde und Diagnostik

##### 1. Symptomatik

###### a) Typ Ia

Bei diesem Typ des EVANS-Syndroms werden in 5 Fällen folgende Erstsymptome der autoimmunhaemolytischen Anaemie beschrieben (LOEB 1952, DAUSSET 1959, FRITZ 1962, REDLEAF 1962, MATTHEWS 1965):

- 5mal Ikterus
- 4mal Splenomegalie
- 2mal Hepatomegalie
- 1mal Fieber
- 1mal hochgradige Schwäche
- 1mal Blässe und
- 1mal Müdigkeit.

b) Typ Ib

Auch bei diesem Typ (5 ausgewertete Fälle) standen die Zeichen der Haemolyse symptomatisch im Vordergrund (BAUMGARTNER 1956, DAUSSET 1959, SILVERSTEIN 1962, STERNDOFF 1967):

- 5mal Ikterus
- 4mal Splenomegalie
- 1mal Fieber
- 3mal Blässe
- 2mal Müdigkeit und
- 1mal Schwäche
- 1mal Schwindelgefühl und
- 1mal Belastungsdyspnoe.

c) Typ II

Wegen fehlender Angaben konnten von den 30 Fällen dieses Typs nur 12 ausgewertet werden (EVANS 1943, EVANS 1951, KISSMEYER-NIELSEN 1952, DACIE 1954, MÜLLER 1956, YOUNG 1958, BRUNNER 1962, SILVERSTEIN 1962, SIEVERS 1965, HÖRDER 1966, LONGPRE 1970).

Haemolytische Symptome:

- 6mal Ikterus
- 7mal Splenomegalie
- 5mal Hepatomegalie
- 3mal Fieber.

Anaemische Symptome:

- 7mal Blässe
- 4mal Müdigkeit
- 2mal Schwäche.

Selten fanden sich diskret ausgeprägte Zeichen der Thrombocytopenie (Epistaxis 1mal, Vaginalblutungen 1mal, Retinablutungen 1mal).

d) Typ III

In dieser Gruppe konnten 22 Fälle ausgewertet werden (FISHER 1947, EVANS 1951, GASSER 1951, BONHAM-CARTER 1954, STICKNEY 1956, WEINREICH 1956, DAUSSET 1959, STEFFANINI 1959, LEES 1960, BRUNNER 1962, GÜNTHER 1962, DACIE 1962, HENNEMANN 1964, HÖRDER 1966, SILVERSTEIN 1966, d'HEUREUSE-GERHARDT 1968, OTTO 1970, HECK 1973).

Ganz im Vordergrund standen Zeichen der Thrombocytopenie in Form der Purpura (18mal). Die bestehende Blutungsneigung zeigte sich außerdem in Zahnfleischbluten (4mal), Epistaxis (3mal), Blutungen am Auge (2mal), in der Mundschleimhaut (2mal), durch Menorrhagien (2mal) und Blutungen

unter die Nägel (1mal). Auch Haematurie (3mal) und Bluterbrechen (1mal) wurden beobachtet.

Stark ausgeprägt sind bei diesem Typ auch die Zeichen der Haemolyse (Ikterus 11mal, Splenomegalie 11mal, Hepatomegalie 2mal, Fieber 1mal) und der Anaemie (Blässe 12mal, Müdigkeit 2mal, Schwächegefühl 2mal).

#### e) Typ IV

Bei diesem Typ fanden sich in 5 Fällen auswertbare Angaben bezüglich der Symptomatik (EVANS 1951, HECK 1973). Als Zeichen der Thrombocytopenie: Purpura 5mal, Mundschleimhautblutungen 3mal, Menorrhagie 1mal, Zahnfleischblutungen 1mal, Epistaxis 1mal. Die gesteigerte Destruktion von Blutzell-elementen äußerte sich 3mal in einer Splenomegalie und 2mal in einer Hepatomegalie. Als Anaemiesymptome können noch gewertet werden: Müdigkeit 1mal und Schwächegefühl 1mal.

Ganz im Vordergrund stehen bei dieser Gruppe also die Zeichen der Thrombocytopenie.

#### f) Typ Va

Bei diesem Typ werden Erstsymptome in 6 Fällen beschrieben (BERNARD 1954, HARRIS-JONES 1958, KINTZEL 1960, SILVERSTEIN 1962, PIROFSKY 1966). Sie spiegeln das Bild einer Thrombocytopenie wieder: Purpura 6mal, Schleimhautblutungen 3mal, Epistaxis 2mal, Zahnfleischblutungen 2mal und Hemiplegie

1mal. Als diskrete Zeichen für eine Anaemie fand sich nur 2mal die Angabe Müdigkeit.

#### g) Typ Vb

Hier konnten 7 Fälle ausgewertet werden (WAUGH 1932, DACE 1954, YOUNG 1958, RICHMOND 1963, ALA 1965, LETTS 1968, PIROFSKY 1969). Die Symptomatik unterscheidet sich nur unwesentlich vom Typ Va: Purpura 7mal, Mundschleimhautblutung 1mal, Zahnfleischblutungen 2mal, Epistaxis 1mal, Menorrhagie 1mal. Das 3mal gefundene Symptom Splenomegalie spricht eher für einen verstärkten Thrombocytenabbau als für eine Haemolyse.

#### h) Zusammenfassung

Die Symptomatik des EVANS-Syndroms ist abhängig vom Typ der Erkrankung (siehe Abbildung 10). Auf der Typen-Skala gibt es alle Übergänge von der Symptomatik bei einer reinen haemolytischen Anaemie und bei der thrombocytopenischen Purpura, in der Gruppe III sind fast alle Hauptsymptome enthalten.



## 2. Haematologische Befunde

### A. Rotes Blutbild

#### a) Typ I

Die Befunde des roten Blutbildes beim Typ Ia und beim Typ Ib unterscheiden sich nicht. Bei den 6 Patienten mit Typ Ia lagen die Erythrocytenwerte zwischen 0,8 und 2,6 Mill./mm<sup>3</sup> (Mittelwert 1,62 Mill./mm<sup>3</sup>). Die höchste Haemoglobinkonzentration war 6,6 g% und die niedrigste 3,0 g% (Mittelwert 4,22 g%). Im peripheren Blutbild zeigte sich eine Reticulocytose von etwa 36 %. Die osmotische Resistenz war mit einer beginnenden Haemolyse der Erythrocyten bei 0,5 % NaCl vermindert. Bei den Erythrocyten im peripheren Blutaussstrich wurden Anisocytose und Polychromasie (REDLEAF 1962) sowie Anisocytose und Poikilocytose (MATTHEWS 1965) beobachtet.

Bei den 5 Patienten mit Typ Ib lagen die Erythrocytenwerte zwischen 0,73 und 1,7 Mill./mm<sup>3</sup> (Mittelwert 1,28 Mill./mm<sup>3</sup>), die Haemoglobinkonzentration zwischen 3,8 und 6,4 g% (Mittelwert 5,16 g%) und die Reticulocytenzahl war auf durchschnittlich 31 % erhöht. Die Haemolyse setzte bei 0,6 % NaCl-Lösung ein. In einem Fall wurde eine Sphärocytose (BAUMGARTNER 1956) und in einem Anisocytose, Polychromasie und Mikrosphärocytose (STERNDORFF 1967) beschrieben.

### b) Typ II

Bei den 31 analysierten Patienten mit EVANS-Syndrom Typ II lagen die Erythrocytenwerte zwischen 1,1 und 3,6 Mill./mm<sup>3</sup> (Mittelwert 2,0 Mill./mm<sup>3</sup>), das Haemoglobin zwischen 2,5 und 10,8 g% (Mittelwert 5,44 g%). In den Reticulocytenkrisen stiegen die Reticulocytenwerte auf durchschnittlich 37,9 % an. In 10 Fällen kam es zu anhaltenden oder vorübergehenden reticulocytopenischen Krisen mit Abfall der Werte auf 3,2 %.

Die BKS war in 5 Fällen auf etwa 80 mm in der ersten Stunde gesteigert (KISSMEYER-NIELSEN 1952, MÜLLER 1956, BRUNNER 1962, SIEVERS 1965). 4mal war die osmotische Resistenz erhöht und die Haemolyse setzte bei mindestens 0,5 % NaCl-Lösung ein (EVANS 1943, MÜLLER 1956, BRUNNER 1962, SIEVERS 1965). In 9 Fällen fand sich eine Sphärocytose (EVANS 1943, CROSBY 1957, SIEVERS 1965) und in jeweils 3 Fällen eine Anisocytose und Poikilocytose (DACE 1954, BRUNNER 1962, HÖRDER 1966).

### c) Typ III

Auch bei diesem Typ (28 ausgewertete Fälle) bestand eine Anaemie mit Erythrocytenwerten zwischen 0,8 und 3,45 Mill./mm<sup>3</sup> (Mittelwert 1,82 Mill./mm<sup>3</sup>) und Haemoglobien zwischen 2 und 11 g% (5,7 g%), sowie eine Reticulocytose von durchschnittlich 38 %. In 6 Fällen kam es zu reticulocytopenischen Krisen mit Abfall der Werte auf durchschnittlich 3 %. Die Haemo-

lyse der Erythrocyten setzte bei 0,55 bis 0,48 % in NaCl-Lösung ein. Auch in dieser Gruppe war die BKS in der ersten Stunde auf 63 - 104 mm beschleunigt. Eine Sphärocytose wurde 3mal (FISHER 1947, GASSER 1951, DACTE 1962), eine Anisocytose 1mal (GASSER 1951, STEFFANINI 1959, BRUNNER 1962, HÖRDER 1966, SILVERSTEIN 1966, OTTO 1970) und eine Poikiliocytose 3mal (STEFFANINI 1959, BRUNNER 1962, OTTO 1970) beschrieben.

#### d) Typ IV

Bei diesem Typ (8 Fälle) waren die Erythrocyten nur 1mal mit 3,6 Mill./mm<sup>3</sup> leicht erniedrigt, was jedoch durch eine blutungsbedingte Eisenmangelanaemie erklärt wird. Auch der niedrige Haemoglobingehalt von 9 g% (EVANS 1951) wurde durch anhaltende Vaginalblutungen verursacht.

#### e) Typ V

Bei Typ Va (9 Fälle) lagen die Erythrocytenwerte zwischen 1,0 und 3,3 Mill./mm<sup>3</sup> (Mittelwert 2,15 Mill./mm<sup>3</sup>), der Haemoglobinwert zwischen 2,5 und 8,1 g% (5,57 g%). Die stets vorhandene Reticulocytose betrug durchschnittlich 20,7 %, in 2 Fällen erreichte sie jedoch sehr hohe Werte. Die osmotische Resistenz lag 2mal im Bereich der Norm und war 1mal vermindert. In 2 Fällen war die BKS stark beschleunigt (KINTZEL 1960, HARRIS-JONES 1958), 1mal bestand eine Anisocytose (BERNARD 1954).

Bei Typ Vb (7 Fälle) lagen die Durchschnittswerte für Erythrocyten bei 1,18 Mill./mm<sup>3</sup>, für das Haemoglobin bei 4,3g% und die BKS war 3mal beschleunigt. In 4 Fällen wurde eine Reticulocytose von 23,3 % festgestellt, 2mal fand man eine deutliche Reticulocytopenie von 1,0 und 2,6 %. Die osmotische Resistenz war in 3 Fällen vermindert. 2mal fand sich eine Sphärocytose, 2mal eine Anisocytose, 1mal eine Poikilocytose und in 2 Fällen eine Polychromasie.

#### f) Zusammenfassung

Nur in Gruppe IV ließ sich keine ausgeprägte haemolytische Anaemie nachweisen. Die Erythrocytenzahlen waren auf durchschnittlich 1,67 Mill./mm<sup>3</sup> und der Haemoglobinwert auf 5,12 g% erniedrigt. Die osmotische Resistenz der Erythrocyten kann normal sein, wird aber oft deutlich vermindert vorgefunden. Im peripheren Blutbild erscheinen abnorme Erythrocyten (Anisocytose, Poikilocytose, Sphärocytose und Polychromasie) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist oft stark beschleunigt, was mit der erheblichen Agglutinationsbereitschaft der Erythrocyten zusammenhängen dürfte. In den Reticulocytenkrisen steigt die Zahl auf durchschnittlich 31,2 % an, daneben muß man jedoch auch mit ausgeprägten reticulocytopenischen Krisen rechnen. In diesen Fällen muß man wohl annehmen, daß sich die Wärmeautoantikörper, die normalerweise nur zu einer Vernichtung der Erythrocyten führen, auch gegen Reticulocyten richten (CROSBY 1957, BRUNNER

1962, REDLEAF 1962, LETTS 1968). Darüber hinaus sind sogar Fälle gefunden worden, bei denen sich die Antikörper auch gegen kernhaltige Vorstufen der Erythrocyten im Knochenmark gerichtet haben, so daß es zu dem Bild einer Aplasie der Erythropoese im Knochenmark kommen kann (BONHAM-CARTER 1954, STEFFANINI 1959, LEES 1960). Durch die reticulocytopenischen Krisen wird die Prognose der Erkrankung verschlechtert (CROSBY 1957, LEES 1968). Von 23 Patienten mit derartigen Krisen sind 10 verstorben, was einen Anstieg der Mortalität von 25 auf 43,5 % bedeutet.

Bei 14 Patienten wurden erythrokinetische Untersuchungen mit Chrom 51 durchgeführt. Dabei wurde eine Halbwertszeit von 1,5 Tagen (RICHMOND 1963) bis 15 Tagen (BRUNNER 1962) festgestellt, was einer tatsächlichen maximalen Erythrocytenüberlebenszeit von 32 Tagen entspricht, die durchschnittliche Halbwertszeit betrug 9 Tage. Als bevorzugter Abbauort wurde 4mal die Milz festgestellt (MATTHEWS 1965, HECK 1972, BRUNET 1964), sowie 2mal Leber und Milz (BRUNET 1964, SIEVERS 1965).

#### B. Weißes Blutbild

Von 92 analysierten Patienten hatten 25 (27,2 %) normale Leukocytenzahlen.

Bei 31 Patienten (34 %) wurde eine Leukocytose von durch-

schnittlich 20 800 festgestellt (höchster Wert 60 000/mm<sup>3</sup>, GASSER 1951). Dabei bestand in 3 Fällen eine deutliche Linksverschiebung (GÜNTHER 1962, HÖRDER 1966) und in einem Fall eine Granulocytopenie von unter 10 % bei gleichzeitiger Lymphocytose von 85 % (GASSER 1951).

Bei 36 Patienten (39 %) wurde eine Leukopenie von durchschnittlich 2 700/mm<sup>3</sup> gefunden (niedrigster Wert 400/mm<sup>3</sup>, BRUNET 1964). In dieser Gruppe ist häufig das Differentialblutbild verändert:

- 6mal Linksverschiebung (MÜLLER 1956, BRUNNER 1962, HENNE-MANN 1964, OTTO 1970),
- 2mal Granulocytose bei gleichzeitiger Lymphocytopenie (BRUNNER 1962, OTTO 1970),
- 2mal Granulocytopenie bei Lymphocytose (MÜLLER 1956, SILVERSTEIN 1966),
- 1mal Granulocytopenie bei Eosinophilie und Monocytose (HARRIS-JONES 1958) und
- 1mal starke Granulocytose von 86 % (EVANS 1951).

Antileukocytäre Antikörper konnten jedoch trotz des häufigen Auftretens von Leukopenien nur in 7 Fällen nachgewiesen werden (BAUMGARTNER 1956, MÜLLER 1956, BERNARD 1954, BRUNET 1964).

Die Analyse des weißen Blutbildes zeigt, daß dieses durchaus normal sein kann, aber genauso häufig auch Leukocytosen bzw. Leukopenien vorkommen. Bei einer Leukopenie sollte man an

das Vorliegen von antileukocytären Antikörpern denken, eine Leukocytose ist dagegen ein Befund, der bei durch inkomplette Wärmeautoantikörper hervorgerufenen haemolytischen Anaemien nicht ungewöhnlich ist (BEGEMANN 1970).

### C. Blutgerinnungsstatus

#### a) Typ I

Bei Typ Ia (4 Fälle) schwankten die Thrombocytenzahlen zwischen 7 000 und 18 200, bei Typ Ib (3 Fälle) zwischen 0 und 22 000. Andere Befunde werden nur spärlich angegeben (verlängerte Blutungszeit, verlängerte Gerinnungszeit, verringerter Prothrombinverbrauch, positiver Stauversuch nach RUMPEL-LEEDE).

#### b) Typ II

Obwohl in dieser Gruppe (27 Fälle) in keinem Fall eine Purpura beobachtet wurde, lagen die Thrombocytenwerte 8mal unter  $30\,000/\text{mm}^3$ , 1mal waren sie sogar bis auf  $4\,000/\text{mm}^3$  abgesunken. Der Durchschnittswert lag jedoch bei  $48\,000\text{ mm}^3$ . Angaben über andere Blutgerinnungs-Parameter sind auch hier nur spärlich.

c) Typ III

In dieser Gruppe (22 Patienten) schwankten die Thrombocytenzahlen zwischen 1 000 und 50 000/mm<sup>3</sup> (Durchschnitt 19 500). Die Blutungszeit war in 7 von 8 angegebenen Fällen deutlich verlängert, die Gerinnungszeit lag im Normbereich oder war nur geringfügig verlängert.

d) Typ IV

In dieser Gruppe (8 Patienten) bestand eine durchschnittliche Erniedrigung der Thrombocyten auf 26 500 (6 000 - 52 000/mm<sup>3</sup>). In den Fällen, in denen die Blutungszeit angegeben war, bestand eine deutliche Verlängerung.

e) Typ V

Die Thrombocytenzahlen in der Gruppe Va (6 Patienten) lagen zwischen 0 und 45 000/mm<sup>3</sup> (Mittelwert 22 000). Beim Typ Vb (7 Patienten) schwankten sie zwischen 5 000 und 70 000/mm<sup>3</sup> (Mittelwert 23 700).

f) Zusammenfassung

Die mitgeteilten Untersuchungen über den Blutgerinnungsstatus entsprechen dem Bild einer idiopathischen Thrombocytopenie. Die Zahl der zirkulierenden Thrombocyten war auf mindestens 90 000/mm<sup>3</sup> erniedrigt, in Einzelfällen fehlten sie völlig. In den Gruppen, in denen eine Purpura auf-

trat, lag der Durchschnittswert stets unter  $30\,000/\text{mm}^3$ , in der Gruppe II dagegen bei  $48\,000/\text{mm}^3$ . Dies stimmt mit der Erfahrung überein, daß spontane Blutungen in der Regel erst bei einer Thrombocytopenie von unter  $30\,000/\text{mm}^3$  auftreten (BEGEMANN 1970).

Sofern in den beschriebenen Fällen angegeben, war die Blutungszeit in der Regel verlängert, die Gerinnungszeit dagegen normal oder leicht erhöht und die Retraktion des Koagulums regelmäßig vermindert oder völlig fehlend. Auch der Prothrombinverbrauch war vermindert und die Rekalkifizierungszeit verlängert. In einigen Fällen wird über einen positiven Stauversuch nach RUMPEL-LEEDES berichtet. Ein Thrombelastogramm wurde nur einmal angefertigt (HÖRDER 1966), bei sehr schmalem Kurvenverlauf ergab sich eine Herabsetzung der Scherelastizität des Thrombus.

Die von BRUNET (1964), SIEVERS (1965) und HECK (1973) durchgeführten Überlebenszeitbestimmungen mit Chrom 51-markierten Thrombocyten bei 8 Patienten erbrachten eine deutliche Verkürzung in 6 Fällen auf durchschnittlich 1,5 Tage, wobei die von SIEVERS (1965) angegebene Halbwertszeit von 30 Minuten nicht in diesem Wert enthalten ist. Der Abbau fand 3mal bevorzugt in der Milz und 1mal in Milz und Leber statt.

## D. Knochenmarksbefunde

### 1. Erythropoese

Bei 39 Patienten wurde die Erythropoese im Sternalpunktat untersucht. 30mal fand man dabei die bei haemolytischer Anaemie zu erwartende Hyperplasie der Erythropoese, 4mal keine Veränderung und 3mal eine Hypoplasie. In 2 Fällen wird eine Hyperplasie beschrieben, die von hypoplastischen bis aplastischen Krisen unterbrochen wird (LEES 1960, SIEVERS 1965). In diesen 5 Fällen muß wohl angenommen werden, daß sich die Antikörper nicht gegen die zirkulierenden Zellen im Blut, sondern auch gegen die Vorstufen im Knochenmark gerichtet haben (BONHAM-CARTER 1954, LEES 1960, d'HEUREUSE-GERHARDT 1968).

Qualitativ wurden 3mal megaloblastoide Strukturen beschrieben (HÖRDER 1966, SILVERSTEIN 1966, d'HEUREUSE-GERHARDT 1968), 1mal fand sich eine Karyorhexis (GASSER 1951), 1mal doppelkernige Formen (SILVERSTEIN 1966) und 1mal wurde eine Reifungshemmung der Erythrocyten beobachtet (STEFFANINI 1959).

### 2. Granulopoese

Die in 22 Fällen beschriebene Granulopoese war 13mal unauffällig. Bei 2 Patienten bestand eine Hypoplasie, 1mal bei gleichzeitiger Leukopenie im peripheren Blut (d'HEUREUSE-

GERHARDT 1968) und 1mal bei normalen Leukocytenwerten (SILVERSTEIN 1962). Bei 7 Patienten erschien die Granulopoese hyperplastisch und trotzdem hatten 4 von diesen Fällen eine ausgeprägte Leukopenie (EVANS 1951, LETTS 1968). Der Versuch, Leukocyten-Antikörper nachzuweisen, wurde jedoch in keinem dieser Fälle unternommen.

BAUMGARTNER (1956) berichtet über einen Patienten mit Leukocytenantikörpern, wobei im Knochenmark eine ausgeprägte Eosinophilie bei bestehender Leukopenie im peripheren Blutbild bestand. In 4 Fällen wurde eine Plasmazellvermehrung im Knochenmark gefunden, die in 2 Fällen mit einer erheblichen Vermehrung der Gamma-Globuline im peripheren Blut einherging (GASSER 1951, MATTHEWS 1965, SIEVERS 1965, d'HEUREUSE-GERHARDT 1968).

### 3. Megakaryocyten

Bei der idiopathischen Thrombocytopenie ist die Zahl der Megakaryocyten im Knochenmark normal oder vermehrt. Von den 37 Patienten, bei denen die Megakaryocyten im Knochenmark beurteilt wurden, bestand in 20 Fällen eine Vermehrung und in 14 Fällen war die Zahl normal. Eine Verminderung wurde nur 3mal beschrieben (SILVERSTEIN 1962, SIEVERS 1965, SILVERSTEIN 1966). Die Ursache dieser Verminderung bleibt unklar, da in keinem dieser Fälle antithrombocytäre Autoantikörper festgestellt wurden. Eine Bildungsstörung im Sinne einer verminderten oder fehlenden Thrombocytenbildung

fand sich in 10 Fällen. 3mal wird über eine Reifungsstörung berichtet.

### 3. Serologische Befunde

#### a) Gegen Erythrocyten gerichtete Antikörper

##### 1. Inkomplette Wärmeautoantikörper

Zum EVANS-Syndrom gehört definitionsgemäß der Nachweis inkompletter Wärmeautoantikörper, die gegen die Erythrocyten gerichtet sind. Dies geschieht gewöhnlich durch den positiven direkten und indirekten Coombs-Test. Der direkte Coombs-Test wurde in 110 Fällen durchgeführt und fiel in 106 Fällen eindeutig positiv aus. In dem von REDLEAF (1962) beschriebenen Fall war der Coombs-Test zwar negativ, im Knochenmarksausstrich fand man jedoch Autoagglutination der Erythrocyten und im Serum Thrombocytenagglutinine, was eine Klassifizierung als EVANS-Syndrom zuläßt. Darüber hinaus konnten in 3 weiteren Fällen (HÖRDER 1966, OTTO 1970, HECK 1973) trotz niedriger Erythrocyten- und Haemoglobinwerte keine gegen Erythrocyten gerichtete Antikörper nachgewiesen werden. Dennoch wurden diese 3 Fälle als EVANS-Syndrom klassifiziert, da sie in Symptomatik und Verlauf diesem Krankheitsbild entsprachen. In den beiden übrigen Fällen konnten keine serologischen Nachweismethoden zur Anti-

körperbestimmung durchgeführt werden (WAUGH 1932, EVANS 1943). Bei EVANS zeigte jedoch das Blut Autoagglutination bei Raumtemperatur und bei 37° C eine deutliche Klumpung, und WAUGH fand histologisch eine Zerstörung der Erythrocyten in Leber und Milz.

Der indirekte Coombs-Test, der die frei im Patientenserum zirkulierenden Antikörper erfaßt, wurde nur in 34 Fällen durchgeführt, er fiel 21mal positiv und 13mal negativ aus. Von diesen 13 Patienten hatten jedoch 11 einen positiven direkten Coombs-Test und nur in 2 Fällen war auch dieser negativ (REDLEAF 1962, OTTO 1970).

Bei positivem direktem Coombs-Test wurde zum Nachweis inkompletter Antikörper besonders von DAUSSET (1959) zusätzlich der direkte und indirekte Trypsin-Test bei 10 Patienten durchgeführt. Mit diesem Test gelang bei 8 Patienten der Nachweis von an Erythrocyten gebundenen inkompletten Antikörpern (direkter Trypsin-Test), wohingegen die im Blut zirkulierenden Antikörper in 5 Fällen nachgewiesen werden konnten (indirekter Trypsin-Test). Darüber hinaus wird der positive Ausfall des Trypsin-Tests noch von MÜLLER (1956) und BERNARD (1954) in je einem Fall beschrieben. Der Papain-Test wurde 3mal durchgeführt und fiel bei positivem direktem Coombs-Test ebenfalls stets positiv aus (MÜLLER 1956, GÜNTHER 1962, HENNEMANN 1964).

Eine Rhesus-Spezifität der Wärmeantikörper konnte in 6 Fällen nachgewiesen werden. Dabei fand sich die Spezifität

Anti-E bei 2 Patienten (DAUSSET 1959, WEINER 1956), die Spezifität Anti-e 1mal (BRUNNER 1962), die Spezifität Anti-c 1mal (KISSMEYER-NIELSEN 1952), die Spezifität Anti-D 1mal (GÜNTHER 1962) und die Spezifität Anti-e und Anti-C 1mal (DACIE 1954).

## 2. Kälteagglutinine und bithermische Antikörper

Der Nachweis von Kälteagglutininen wurde bei 18 Patienten geführt. Er fiel in 3 Fällen (KISSMEYER-NIELSEN 1952, DACIE 1954, SIEVERS 1965) bei gleichzeitigem positivem direktem Coombs-Test ebenfalls positiv aus. Der Donath-Landsteiner-Test zum Nachweis bithermischer Antikörper fiel in den 3 getesteten Fällen stets negativ aus (SILVERSTEIN 1962, SIEVERS 1965, HECK 1973).

### b) Gegen Leukocyten gerichtete Antikörper

Der Leukocytenagglutinationstest fiel bei 4 Patienten positiv aus (BAUMGARTNER 1956, MÜLLER 1956, BERNARD 1954). Bei allen diesen Patienten bestand gleichzeitig eine deutliche Leukopenie. Der Antiglobulin-Konsumptionstest zum Nachweis von Autoantikörpern gegen Leukocyten wurde von BRUNET (1964) durchgeführt; von den 10 Patienten mit EVANS-Syndrom, die er beobachtete, wiesen 5 eine Leukopenie auf, wobei in 3 Fällen der Antiglobulin-Konsumptionstest positiv ausfiel.

c) Gegen Thrombocyten gerichtete Antikörper

Bei 27 Fällen versuchte man, gegen Thrombocyten gerichtete Antikörper nachzuweisen, was in 13 Fällen gelang. 5mal wies man mit Hilfe des Antiglobulin-Konsumptionstestes Autoantikörper an Thrombocyten nach (BAUMGARTNER 1956, BRUNET 1964, STERNENDORFF 1967). BERNARD (1954) benutzte den von DAUSSET angegebenen Test und in den übrigen 7 Fällen wird berichtet, daß der Nachweis von Thrombocytenagglutininen gelungen sei, ohne daß die Nachweismethode angegeben wird (REDLEAF 1962, FRITZ 1962, MATTHEWS 1965, MÜLLER 1956, SAIDA 1969, RICHMOND 1963).

d) Serologische Lues-Reaktionen

Bei der erworbenen, durch inkomplette Wärmeautoantikörper hervorgerufenen haemolytischen Anaemie können die sog. Lues-Reaktionen positiv ausfallen (BEGEMANN 1970). Die Wassermann-Reaktion wurde bei 12 Patienten durchgeführt und ergab 7mal negative Befunde. In 5 Fällen (KISSMEYER-NIELSEN 1952, EVANS 1951, DACIE 1954, SIEVERS 1965, HECK 1973) fiel sie dagegen positiv aus. In 4 dieser Fälle konnte jedoch eine tatsächliche Lues-Infektion durch den negativen Ausfall ergänzender Untersuchungen ausgeschlossen werden.

e) LE-Zell-Test

Bei Patienten, die an Lupus erythematoses disseminatus

erkrankten, kann es zu haematologischen Komplikationen in Form einer immunhaemolytischen Anaemie mit positivem Coombs-Test oder einer thrombocytopenischen Purpura kommen (BRUNNER 1962, BEGEMANN 1970). Bei 17 Patienten mit EVANS-Syndrom wurde der LE-Zell-Test durchgeführt und erwies sich stets als negativ. Auch bei keinem anderen Patienten entwickelte sich ein Krankheitsbild, daß dem Lupus erythematodes entsprechen würde, so daß wir uns nicht der Meinung von SAIDA et al. (1969) anschließen können, daß es sich beim EVANS-Syndrom um eine Prodromalerscheinung des Lupus erythematodes disseminatus handeln könnte.

#### 4. Serum-Eiweiß-Spektrum

Bei den 19 hinsichtlich des Serum-Eiweiß-Spektrums auswertbaren Patienten war das Gesamteiweiß in der Regel normal, eine starke Erniedrigung wurde nur 1mal beschrieben (FRITZ 1962). Bei 7 von 10 Patienten waren die Albuminwerte deutlich erniedrigt. Die Gamma-Globulinfraktion war in 7 von 17 Fällen nicht verändert, 3mal bestand eine Erhöhung der Alpha-1-Globuline, 4mal der Alpha-2-Globuline, 4mal der Beta-Globuline und 7mal der Gamma-Globuline. Die Erhöhung der Gamma-Globuline ging 2mal mit einer Vermehrung der Plasmazellen im Knochenmark einher (MATTHEWS 1965, d'HEUREUSE-GERHARDT 1968).

## 5. Blutchemie

Hinsichtlich der blutchemischen Befunde finden sich in der Literatur fast ausschließlich Angaben über die Bilirubinwerte im Serum. Darüber hinaus wird 11mal über den Serum-eisen-Spiegel berichtet, er war in 4 Fällen normal und 7mal auf durchschnittlich 255  $\gamma$  erhöht.

Von 40 auswertbaren Patienten hatten 6 (15 %) einen normalen Bilirubinwert. Die mittlere Gesamt-Bilirubinerhöhung lag bei 6,13 mg%, überschritt jedoch in 8 Fällen (20 %) den Wert von 10 mg% und erreichte maximal 17,2 mg%. Die Erhöhung des Gesamt-Bilirubins wurde in erster Linie durch den Anstieg des indirekten Bilirubins bewirkt.

## 6. Urinbefunde

Die selten mitgeteilten pathologischen Urinbefunde sind in erster Linie auf die Haemolyse oder die thrombocytopenische Purpura zurückzuführen. So wird über Urobilinogen bzw. Urobilin im Harn, eine Haemoglobinurie oder eine Haematurie mehrfach berichtet.

## 7. Neurologische Befunde

Sowohl bei der idiopathischen thrombocytopenischen Purpura (ITP) als auch bei der autoimmunhaemolytischen Anaemie

(IHA) kann es zu neurologischen Komplikationen kommen. Bei der ITP bestehen sie in erster Linie in meningealen und cerebralen Haemorrhagien. Bei der IHA sind neurologische Ausfallserscheinungen wie Pyramidenbahnzeichen, Tiefensensibilitätsstörungen und Parästhesien beschrieben worden (BEGEMANN 1970).

Wir fanden eine Beteiligung des zentralen Nervensystems bei 9 Patienten. In 2 Fällen kam es während einer thrombocytopenischen Krise zu einer rechtsseitigen Hemiparese mit motorischer Aphasie (REDLEAF 1962, BRUNNER 1962). Eine rechtsseitige Hemiplegie während einer thrombocytopenischen Krise wurde von BERNARD (1954) beschrieben. Intrakranielle Blutungen im Verlauf schwerer Thrombocytenkrisen führten bei 2 weiteren Patienten zum Tode (EVANS 1949, HENNEMANN 1964).

Die 3mal beschriebene vorübergehende Bewußtlosigkeit war bei 2 Patienten Folge schwerer haemolytischer Krisen (HÖRDER 1966, WAUGH 1932), im anderen Fall wurden nächtliche Anfälle von Bewußtlosigkeit während einer Thrombopenie beobachtet (BRUNNER 1962).

Bei dem von ALA (1965) mitgeteiltem Fall entwickelte sich in einem Zeitraum von 3 Jahren, in dem die vorher diagnostizierte autoimmunhaemolytische Anaemie klinisch stumm blieb, ein Guillain-Barre'-Syndrom, daß sich jedoch wieder völlig zurückbildete. 2 Jahre danach kam es zu einer erneuten haemolytischen Krise, die zum Tode führte.

## 8. EVANS-Syndrom und Schwangerschaft

Das bereits 1951 von EVANS et al. beschriebene Auftreten des Syndroms in der Schwangerschaft wurde bisher 5mal beobachtet (SILVERSTEIN 1966, LETTS 1968, LONGPRE 1970). Bei 3 Patientinnen entwickelte sich das Syndrom während der Schwangerschaft. Die von EVANS mitgeteilten Patientinnen erkrankten im 5. Monat ihrer 3. Schwangerschaft an einem Typ III. Beide wurden noch während der Gravidität splenektomiert. Die termingerechte Geburt verlief jeweils komplikationslos, die entbundenen Kinder waren gesund. Durch die Splenektomie war es in beiden Fällen zwar zur Besserung der Anaemie und Thrombocytopenie gekommen, normale haematologische Befunde konnten jedoch erst längere Zeit nach der Entbindung registriert werden. Auf Grund dieser Erfahrungen kommt EVANS zu der Meinung, daß eine Schwangerschaft keine Kontraindikation zur Splenektomie bei diesem Krankheitsgeschehen darstellt.

LONGPRE berichtet 1970 über eine Patientin, bei der in der 25. Woche ihrer 1. Schwangerschaft ein EVANS-Syndrom der Gruppe II diagnostiziert wurde und kurz darauf eine spontane Totgeburt ausgestoßen wurde. Eine Therapie mit Prednison und eine anschließende Splenektomie normalisierten die haematologischen Befunde. Ein halbes Jahr später im 1. Monat ihrer 2. Schwangerschaft kam es erneut zu einer haemolytischen Anaemie mit Thrombocytopenie. Die Patientin wurde

termingerecht von einem Kind entbunden, bei dem ein positiver direkter Coombs-Test festgestellt wurde, das aber ansonsten normal entwickelt war. Anschließend stiegen unter weiterer Prednison-Therapie die Erythrocyten- und Thrombocytenwerte wieder an und erreichten die untere Grenze der Norm. LONGPRE versuchte das Krankheitsgeschehen durch die Hypothese zu erklären, daß es in diesem Fall zu einer Auto-sensibilisierung der Mutter gegen gewisse fötale oder placentare Zellen gekommen sein könnte.

Die von SILVERSTEIN (1966) beobachtete Patientin erkrankte 1 1/2 Jahre vor der Schwangerschaft an einem EVANS-Syndrom der Gruppe III. Nur 9 Monate nach Splenektomie und unter Dauertherapie mit Prednison wurde eine Schwangerschaft im 2. Monat diagnostiziert. Unter der Dauertherapie kam es nach 39 Wochen zu einer normalen Spontangeburt eines gesunden Kindes.

Die Patientin von LETTS (1968) erkrankte bereits im Alter von 6 Jahren und wurde wegen rezidivierender thrombocytopenischer Krisen mit 14 Jahren splenektomiert. Sie war daraufhin 4 Jahre lang symptomlos, dann entwickelte sich aber eine autoimmunhaemolytische Anaemie, die sich unter Therapie nur zögernd zurückbildete. Ein Jahr später kam es in der 28. Schwangerschaftswoche zu einer haemolytischen Krise und in der 32. Woche zu einer Totgeburt eines "Erythroblastose-Kindes" mit positivem Coombs-Test. Die 2. Schwangerschaft 1/2 Jahr später verlief unter Cortison-

Therapie ohne haemolytische Zwischenfälle und auch die 3. Schwangerschaft, 1 1/2 Jahre später, wurde regelrecht beendet.

Aus diesen Kasuistiken geht hervor, daß eine Schwangerschaft die Prognose des Krankheitsbildes nicht verschlechtert. Bei insgesamt 7 Schwangerschaften wurden 5 Kinder geboren, 2mal kam es zu einer Totgeburt. 5 Graviditäten standen in direktem Zusammenhang mit dem Beginn der Erkrankung oder mit einem Rezidiv. Nach Beendigung der Schwangerschaft kam es zu einer weitgehenden Remission.

## V. Therapie

Eine Therapie-Auswertung erwies sich als problematisch, da die Angaben über den Zeitpunkt der verschiedenen Maßnahmen, die Länge der jeweils durchgeführten Therapie, die Dosis der verabreichten Medikamente, das Behandlungsergebnis und die Dauer der erzielten Remissionen nur sehr ungenau waren.

### 1. Symptomatische Therapie

Die häufigste therapeutische Maßnahme ist die Bluttransfusion. In den Berichten vor Einführung der Corticosteroid-Behandlung war sie neben der Splenektomie die einzige Mög-

lichkeit, das Krankheitsbild zu beeinflussen. Der Wert dieser Beeinflussung ist jedoch zweifelhaft. Bei 28 von 46 Patienten (61 %) war die Bluttransfusion wirkungslos, in einem Fall wurden 42 Liter Blut innerhalb von 6 Wochen transfundiert (RICHMOND 1963). Eine vorübergehende Besserung des Blutbildes wurde in 14 Fällen (30,5 %) erreicht und von einer befriedigenden Wirkung der Bluttransfusionen wird nur in 4 Fällen berichtet.

Als symptomatische Therapie wurde außerdem versucht: Vitamin B<sub>12</sub>, Vitamin B<sub>6</sub>, Folsäure, Kobalt und Eisen.

## 2. "Kausale" Therapie

### a) Splenektomie

Splenektomie wurde bei 75 Patienten durchgeführt und erbrachte eine anhaltende Besserung bzw. Heilung bei 28 Fällen (37,2 %). Sie erwies sich damit von allen Maßnahmen als die erfolgreichste. Allerdings ist der Beobachtungszeitraum nach der Operation noch zu kurz, um von einem anhaltenden Heilungserfolg sprechen zu können.

Eine vorübergehende Besserung nach Splenektomie wurde bei 21 Patienten (28 %) registriert. Die erzielten Remissionen hielten im Durchschnitt 4 1/2 Jahre an, es wurden jedoch auch Zeiträume bis zu 7 Jahren erreicht, bevor eine neue haemolytische Krise einsetzte.

Bei 26 Patienten (34,8 %) brachte die Splenektomie keinen therapeutischen Erfolg.

#### b) Corticosteroide

Die bei 48 Patienten berichtete Corticosteroid-Therapie war in 18 Fällen wirkungslos und in 19 Fällen nur vorübergehend wirksam. 21 Patienten (36,1 %) sprachen gut auf die Therapie an und zeigten teils rasche Remissionen und teils langsame aber anhaltende Besserung des Krankheitsbildes. Die durchschnittlich wirksame Dosis lag dabei bei 130 mg Prednison/Tag, es wurden jedoch auch gute Ergebnisse mit einer Dosis von 60 mg/Tag erzielt. Manchmal waren allerdings sehr hohe Dosen von 200 - 300 mg/Tag notwendig, um einen therapeutischen Erfolg zu erzielen. Die für eine anhaltende Remission notwendige Erhaltungsdosis lag bei 2 Fällen bei 60 mg/Tag und in einem Fall bei 15 mg/Tag.

#### c) ACTH

Das bei 10 Patienten verabreichte ACTH zeigte 3mal eine gute Wirkung, bei den anderen Patienten blieb der Erfolg der Therapie zweifelhaft oder unbefriedigend.

#### d) Cytostatica

Bei 3 von 9 mit Cytostatica behandelten Patienten wurden gute Erfolge erzielt (RICHMOND 1963, LETTS 1968, DACE 1969), in 2 Fällen trat nur eine vorübergehende Besserung ein

(ALA 1965, HECK 1973) und in 4 Fällen war die Therapie unwirksam (HENNEMANN 1964, MATTHEWS 1967, SAIDA 1969, HECK 1973). Bei 2 der 3 erfolgreichen Fälle wurde jeweils Actinomycin-C in Kombination mit 6-Merkaptopurin bzw. Azathioprin verabreicht.

## VI. Überlebenszeit und Todesursachen

Angaben über die Krankheitsdauer sind nicht exakt möglich, da einerseits die Beobachtungszeiten zu kurz sind, andererseits auch nach Klinikentlassung in vielen Fällen eine Thrombocytopenie bzw. eine leichte haemolytische Anaemie mit positivem Coombs-Test weiter bestand. Darüber hinaus ist es sehr schwer, bei dem oft schleichenden Beginn der Erkrankung, den Anfang des eigentlichen Krankheitsgeschehens festzulegen. Aus den mitgeteilten Daten läßt sich jedoch konstatieren, daß die Krankheitsdauer in weiten Grenzen schwankt. Manche Patienten sind bereits 1 Monat nach Krankheitsbeginn wieder klinisch gesund (HÖRDER 1966), bei anderen werden Verläufe von 18 Jahren angegeben (YOUNG 1958, STICKNEY 1956).

Bei der Überlebenszeit wurden jeweils die vom Verfasser angegebenen Beobachtungszeiträume zugrunde gelegt. Sie sind zusammen mit den angegebenen Todesursachen in Tabelle 3 dargestellt. Aus dieser Zusammenstellung er-

gibt sich eine mittlere Überlebenszeit von 61 Monaten oder rund 5 Jahren. Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß die tatsächliche Überlebenszeit in den einzelnen Fällen in weiten Grenzen schwankt. So wurden Verläufe beschrieben, die sich über 25 Jahre hinzogen (SILVERSTEIN 1962), wohingegen ein anderer Teil mit diesem Krankheitsbild schon 3 Tage nach Krankenhausaufnahme tödlich endete (DACE 1962).

Insgesamt sind 36 Patienten verstorben. Die Angaben über die klinische Todesursache sind in vielen Fällen nur sehr ungenau. In einer haemolytischen Krise verstarben 12 Patienten, 10mal führte eine nicht zu beherrschende Anaemie zum Tode und 6mal kam es zu unbeherrschbaren Blutungen infolge der Thrombocytopenie. Thrombosen bzw. Embolien waren in 3 weiteren Fällen die Todesursache (Lungenarterienembolie, Lungeninfarkt, Pfortaderthrombose). Akutes Nierenversagen wird in 2 Fällen als Todesursache angegeben.

| Typ | Verfasser           | Überlebens-<br>zeit | Todesursache                                                         |
|-----|---------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Ia  | FRITZ 1962          | 11 Jahre            | Kreislaufversagen nach<br>Koliksepsis                                |
|     | MATTHEWS<br>1965    | 2 1/2 Jahre         | Tod im Schock mit Lungen-<br>ödem nach Colonresektion                |
| Ib  | SILVERSTEIN<br>1962 | 3 Jahre             | Tod in haemolytischer<br>Krise                                       |
| II  | EVANS 1943          | 3 Monate            | Herzversagen durch Anaemie<br>und bakterielle Pericard-<br>itis      |
|     | EVANS 1951          | 8 Monate            | immunhaemolytische Anaemie                                           |
|     |                     | 18 Monate           | perforierter Appendix                                                |
|     | CROSBY 1957         | 3 Monate            | Herzversagen durch Anaemie<br>und Bronchopneumonie                   |
|     |                     | 1 Monat             | Herzversagen durch Anaemie<br>und rheumatische Herz-<br>krankheit    |
|     |                     | 20 Monate           | Herzversagen durch Anaemie<br>und Infarkt der linken<br>Lunge        |
|     |                     | 20 Monate           | starke Anaemie                                                       |
|     |                     | 120 Monate          | Herzversagen durch Anaemie                                           |
|     |                     | 1 Monat             | akutes Nierenversagen                                                |
|     |                     | 9 Monate            | akutes Nierenversagen                                                |
|     |                     | 28 Monate           | Herzversagen durch Anaemie                                           |
|     |                     | 52 Monate           | Pylephlebitis mit Pfort-<br>aderthrombose und Pyaemie                |
|     |                     | 1 Monat             | Herzversagen durch Anaemie                                           |
|     | BRUNNER<br>1962     | 13 Jahre            | Exitus im Kreislaufkollaps<br>bei zunehmender Leberin-<br>suffizienz |
|     | SILVERSTEIN<br>1962 | 12 Jahre            | 1 Woche nach Splenektomie<br>in zunehmender Anaemie                  |

Tabelle 3: Zusammenstellung der Todesursachen  
beim EVANS-Syndrom

| Typ | Verfasser                    | Überlebens-<br>zeit | Todesursache                                         |
|-----|------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------|
| III | EVANS 1949                   | 4 Jahre             | Gehirnblutungen                                      |
|     | GASSER 1951                  | 16 Tage             | innere Blutungen wenige<br>Stunden nach Splenektomie |
|     | CROSBY 1957                  | 1 Monat             | Herzversagen durch Anaemie                           |
|     | DAUSSET 1959                 | 6 Monate            | Milznekrose, Thrombocyto-<br>penie, Gehirnblutungen  |
|     | DACIE 1962                   | 3 Tage              | Subarachnoidalblutung                                |
|     | HENNEMANN<br>1964            | 9 Jahre             | intrakranielle Blutungen                             |
|     | d'HEUREUSE-<br>GERHARDT 1968 | 2 Jahre             | zunehmender Ikterus in<br>haemolytischer Krise       |
| Va  | DAUSSET 1959                 | 16 Monate           | Darmblutungen                                        |
|     |                              | 16 Jahre            | immunhaemolytische Anaemie                           |
|     | SILVERSTEIN<br>1962          | 25 Jahre            | Tod nach Splenektomie                                |
|     |                              | 3 1/2 Jahre         | Adenocarcinom der rechten<br>Mamma                   |
| Vb  | WAUGH 1932                   | 4 Jahre             | zunehmende Anaemie                                   |
|     | DACIE 1954                   | 14 Jahre            | nicht zu beherrschende<br>Haemolyse                  |
|     | CROSBY 1957                  | 12 Monate           | Sepsis, Hepatitis                                    |
|     | YOUNG 1958                   | 7 Jahre             | zunehmende Anaemie                                   |
|     | DACIE 1962                   | 7 Jahre             | Tod in haemolytischer<br>Krise                       |
|     | ALA 1965                     | 19 Jahre            | Lungenarterienembolie                                |
|     | PIROFSKY<br>1969             | 75 Monate           | Tod in haemolytischer<br>Krise                       |

Tabelle 3: Zusammenstellung der Todesursachen  
beim EVANS-Syndrom

### 0. Abgrenzung vom Moschcowitz-Syndrom

Das EVANS-Syndrom muß differentialdiagnostisch vom Moschcowitz-Syndrom abgegrenzt werden. AMOROSI und ULTMANN (1966) stellten aus der Literatur 2/1 Patienten mit Moschcowitz-Syndrom zusammen, von diesen waren zum Zeitpunkt ihrer Veröffentlichung nur noch 27 am Leben. Die Morbidität ist bei beiden Geschlechtern ungefähr gleich groß und hat einen Gipfel im 3. Lebensjahrzehnt (LECHLER 1969).

Die Krankheit manifestiert sich klinisch im Gegensatz zum EVANS-Syndrom durch eine Symptomen-Trias:

1. akut-fieberhafter Beginn mit vielfältigen und oft flüchtigen neurologischen Symptomen,
2. erworbene haemolytische Anaemie und
3. haemorrhagische Diathese mit Thrombocytopenie und Purpura (SYMMERS 1952, FRICK 1959).

Der Verlauf ist in den allermeisten bisher beobachteten Fällen sehr fulminant (NYIRI 1964). Der Anstieg der Körpertemperatur ist ebenso wie die neurologische Symptomatik, die sich in Nackensteifheit, Sensibilitätsstörungen, Paresen, Aphonie, Bewußtseinstörung und Krampfanfällen äußern kann und die in den meisten Fällen einem raschen Wechsel unterworfen ist, typisch für den Krankheitsbeginn (LECHLER 1969).

Die haematologischen Befunde ähneln sehr denen, wie sie beim EVANS-Syndrom gefunden werden. Es zeigt sich ein Abfall

der Haemoglobinwerte, eine ausgeprägte Reticulocytose, eine Verminderung der osmotischen Resistenz der Erythrocyten, eine Erhöhung des indirekten Bilirubins, sowie eine Verkürzung der Erythrocytenüberlebenszeit. Als besonders typisch sind jedoch das Auftreten von Schistocyten, Sphaerocyten, Helmzellen, Fragmentocyten und "burr-cells" im Blutbild beschrieben. Diese pathologischen Erythrocytenfragmente entstehen möglicherweise durch den Kontakt der Erythrocyten mit den geschädigten Gefäßwänden (BRAIN 1962). Im Gegensatz zum EVANS-Syndrom findet sich hier jedoch fast nie ein positiver direkter und indirekter Erythrocyten-Coombs-Test, so daß die Meinung vertreten wird, daß es sich hier nicht um ein autoimmunologisches Geschehen handelt (FRICK 1959).

Regelmäßig tritt bei diesem Krankheitsgeschehen auch eine Thrombocytopenie mit Purpura auf. Die Überlebenszeit der Thrombocyten ist auf Stunden verkürzt. Es konnten bisher jedoch noch keine gegen Thrombocyten gerichtete Antikörper gefunden werden. Auf Grund der gerinnungsphysiologischen Untersuchungen von LECHLER (1969) ergab sich kein Anhalt für die Hypothese, daß die Thrombocytopenie und die Purpura auf Grund einer Verbrauchskoagulopathie entstehen könnte. Vielmehr kommt dieser zu dem Schluß, daß die Entstehung der Purpura auf Gefäßwandläsionen zurückgeführt werden muß.

Histologisch findet man im Gegensatz zum EVANS-Syndrom beim Moschcowitz-Syndrom subendotheliale Fibrinoideinlagerungen

in den Arteriolen und Kapillaren, die das Lumen einengen oder ganz verschließen und unter Zerstörung des adventitiellen Gewebes zur Aneurysmabildung führen können. Typischerweise finden sich hier keine entzündlichen Zellinfiltrate. Durch diese arteriellen Verschlüsse bedingt lassen sich Nekrosen vorwiegend im Gehirn, im Myocard und in den Nieren nachweisen. Die haemorrhagische Diathese führt zu Blutungen vornehmlich im Gehirn, im Rückenmark, in den Nebennieren, im Pankreas, im Hypophysenhinterlappen sowie im Dickdarm (FRICK 1959, LECHLER 1969).

Die Ätiologie und Pathogenese des Moschcowitz-Syndroms ist bisher ungeklärt. Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt. Es sollte jedoch ein Behandlungsversuch mit hohen Dosen von Cortison, 6%igem Dextran sowie mit Heparin durchgeführt werden.

## E. Pathologische Befunde

### 1. Klinische Pathologie

#### a) Milzbefunde nach Splenektomie

Milzbefunde werden in 28 Fällen mitgeteilt. Das 23mal angegebene Milzgewicht liegt im Durchschnitt bei 403 g, die größte Milz wog 1375 g (DACIE 1954) und die kleinste Erwachsenenmilz 125 g (BRUNNER 1962). Über diese Angabe hinausgehende Befunde liegen in 18 Fällen vor:

- 6mal Haemosiderose der Milz (EVANS 1943, EVANS 1951, BRUNNER 1962, FRITZ 1962),
- 3mal Lymphfollikel-Hyperplasie (EVANS 1943, EVANS 1951, FRITZ 1962),
- 2mal Lymphfollikel-Atrophie (KINTZEL 1960, BRUNNER 1962),
- 4mal Hyperplasie der reticuloendothelialen Zellen (EVANS 1951, DACIE 1954, STERNDOFF 1967),
- 2mal Hyalinisierung der Arteriolen (KINTZEL 1962, WAUGH 1932),
- 2mal Milzinfarkte (CROSBY 1957),
- 1mal Schwellung der Sinusendothelien (FRITZ 1962),
- extreme Wandverdickung der Lymphfollikel-Blutgefäße durch Amyloideinlagerungen (MATTHEWS 1965),
- 4mal Hyperaemie (EVANS 1943, DACIE 1954, KINTZEL 1960, FRITZ 1962).

Bei 2 Patienten wurde eine Eosinophilie (STERNDORFF 1967, EVANS 1951) beschrieben und 1mal fiel in der Pulpa eine Anreicherung von neutrophilen und eosinophilen Leukocyten mit zum Teil pyknotischen Kernen auf (BAUMGARTNER 1956). Auch eine Anreicherung von unreifen und reifen Megakaryocyten in den Milzsinusoiden wurde beobachtet (EVANS 1951), wie auch Phagocytose von Erythrocyten durch Makrophagen (DACE 1954).

#### b) Biopsiefunde

Bei Leberbiopsien fand man neben einer uncharakteristischen Epithelverfettung eine Haemosiderose der Leber (SILVERSTEIN 1966, HÖRDER 1966).

Bei dem von d'HEUREUSE-GERHARDT 1968 geschilderten Fall wurde im Laufe der Erkrankung ein Erythema nodosum diagnostiziert und aus diesem Grund eine Probeexzision eines Hautknotens durchgeführt. Die histologische Untersuchung ergab unterschiedlich starke Wandverdickungen der Blutgefäße des mittleren und unteren Coriums, die hauptsächlich die Intima betrafen und die Lichtung einengten. Dabei ließen sich histiocytäre und rundzellige Infiltrate in den Arterienwandungen nachweisen, deshalb wurde eine Arteriitis allergischer Aetiologie angenommen.

Wie auch in unserem Fall wurde in dem von YOUNG (1958) beschriebenen Verlauf der Verdacht auf das Vorliegen einer

Periarteriitis nodosa geäußert. Doch auch hier konnten Biopsien aus Muskel, Leber und Milz keinen Anhalt für das Vorliegen einer derartigen Erkrankung bringen. Über das gleichzeitige Vorkommen einer autoimmunhaemolytischen Anaemie und den klinischen Zeichen einer Periarteriitis nodosa, die sich jedoch ebenfalls nicht nachweisen ließ, berichten DAMESHEK und ROSENTHAL (1951).

## 2. Obduktionsbefund

Von 36 verstorbenen Patienten wurden 18 (50 %) obduziert.

### a) Knochenmark und Lymphknoten

Im Vordergrund der mitgeteilten Knochenmarks- und Lymphknotenbefunde bei 5 Fällen stehen eine Hyperplasie der Erythropoese (EVANS 1943, WAUGH 1932, GASSER 1951, FRITZ 1962) sowie Reifungshemmung und Degeneration der Megakaryocyten (FRITZ 1962). Darüber hinaus wurde eine Haemosiderose des Knochenmarks (WAUGH 1932) bzw. der Lymphknoten beobachtet (WAUGH 1932, GASSER 1951). Ein von MATTHEWS (1965) beobachteter Patient zeigte im Knochenmark und in den Lymphknoten eine ausgeprägte Plasmazellvermehrung sowie eine Vermehrung der eosinophilen Granulocyten im Knochenmark.

### b) Milz

Wie bei den Biopsiefunden wurde bei 4 Patienten bei der

Obduktion eine Haemosiderose der Milz gefunden (WAUGH 1932, GASSER 1951, BRUNNER 1962, d'HEUREUSE-GERHARDT 1968). Darüber hinaus wurde in einzelnen Fällen eine Proliferation der Retikulumzellen (BRUNNER 1962), Erythrocytrophagie (GASSER 1951) und das Vorhandensein von Milznekrosen (DAUSSET 1959) festgestellt.

#### c) Leber

Bei den 6 Patienten mit pathologisch-anatomischen Veränderungen der Leber stand als Ausdruck der haemolytischen Anaemie die Haemosiderose im Vordergrund (WAUGH 1932, EVANS 1943, GASSER 1951, d'HEUREUSE-GERHARDT 1968). Außerdem wurde eine Hypertrophie der Kupffer'schen Sternzellen beschrieben. Eine Lebercirrhose wurde 2mal beobachtet (BRUNNER 1962, FRITZ 1962), die in 2 Fällen gefundenen Gallensteine wurden als Komplikation der haemolytischen Anaemie gewertet (EVANS 1943, WAUGH 1932).

#### d) Niere

Nur bei einem Patienten werden mit der Grundkrankheit zusammenhängende multiple anaemische Niereninfarkte beschrieben (BRUNNER 1962).

#### e) Herz- und Gefäßsystem

Am Herzen wurde eine Hypertrophie (WAUGH 1932, FRITZ 1962)

und Dilatation beobachtet (WAUGH 1932, GASSER 1951, FRITZ 1962). Außerdem kam es in einem Fall zu einem Pericarderguß von 800 ml und zu Fibrinauflagerungen am Pericard (EVANS 1943). Amyloideinlagerungen in den subintimalen Gefäßbezirken von Aorta, Niere, Leber, Pankreas und Dickdarm sowie eine Coronarsklerose beobachtete MATTHEWS (1965).

#### f) Thrombosen und haemorrhagische Diathese

Bei 9 Patienten entdeckte man Thrombosen in den Gefäßen der Milz (CROSBY 1957) bzw. Milzinfarkte (BRUNNER 1962), Beinvenen-Thrombosen (CROSBY 1957, WAUGH 1932, BRUNNER 1962), Lungengefäß-Thrombosen (CROSBY 1957, ALA 1965), Nierengefäß-Thrombosen (CROSBY 1957, BRUNNER 1962) und eine Pfortader-Thrombose (CROSBY 1957). Die haemorrhagische Diathese äußerte sich pathologisch-anatomisch bei 4 Patienten durch cerebrale Blutungen (EVANS 1949, GASSER 1951, DAUSSET 1959) oder punktförmige Blutungen der Haut, Lunge, Hoden und den Schleimhäuten (GASSER 1951).

#### F. Theorien zur Aetiologie und Pathogenese

Das EVANS-Syndrom ist eine Autoimmunerkrankung, bei der Autoantikörper gegen mehrere Blutzellfamilien gebildet werden.

Eine befriedigende und umfassende Erklärung für die verschiedenen und oft auch recht gegensätzlichen Phaenomene, die bei diesem Krankheitsbild auftreten, konnte bis jetzt nicht gefunden werden. In der Diskussion zur Aetiologie stehen zur Zeit hauptsächlich 4 Faktoren, die für die Bildung von Autoantikörpern verantwortlich gemacht werden (Abb. 11):

1. genetische Faktoren,
2. exogene Faktoren,
3. somatische Mutationen und
4. der Einfluß von fetalen oder placentaren Zellen.

#### 1. Genetische Faktoren

Die Vermutung, daß genetische Faktoren wesentlichen Anteil bei der Entstehung dieses Krankheitsbildes haben, wurde verschiedentlich geäußert (KISSMEYER-NIELSEN 1952, HENNEMANN und KRAUS 1964, DACIE 1969, KINTZEL 1960). Als Begründung läßt sich hierfür angeben, daß eine familiäre Häufung verschiedentlich beobachtet wurde. Wir haben 3 derartige Fälle (WAUGH 1932, EVANS 1951, KISSMEYER-NIELSEN 1952, BONHAM-CARTER 1954, HENNEMANN 1964), bei denen andere Familienmitglieder an einer immunhaemolytischen Anaemie oder einer idiopathischen Thrombocytopenie erkrankt waren, zusammengestellt. Auch ist festgestellt worden, daß verschiedene Individuen sehr unterschiedlich auf Erythrocyten-Antigene reagieren, wie es an Freiwilligen durch den Versuch erzielt wurde,

spezielle Antikörper im Serum zu erzeugen (DACIE 1969). Darüber hinaus konnten Mäusestämme gezüchtet werden, die regelmäßig Antikörper gegen ihre eigenen Erythrocyten ausbilden (DACIE 1969). Auf Grund dieser Analogien wird auch beim Menschen angenommen, daß genetische Einflüsse eine besondere Neigung zur Autoantikörperbildung hervorrufen könnten. Welcher Art diese Einflüsse jedoch sind, ist bisher noch völlig ungeklärt. Eine mögliche Erklärung findet sich bei DACIE (1969): Seine Hypothese stützt sich darauf, daß Autoimmun-erkrankungen und maligne Lymphome sich besonders bei Patienten entwickeln, die an einem angeborenen Defekt der Immunglobulin-Produktion leiden. Der genetische Defekt könnte nicht nur zu einer verminderten Globulin-Produktion führen, sondern auch in einer ungewöhnlichen Instabilität bzw. Mutabilität der immunkompetenten Zellen resultieren. Diese Theorie könnte das gleichzeitige Vorkommen von EVANS-Syndrom und Antikörpermangel-Syndrom erklären helfen (FRITZ 1962).

## 2. Exogene Faktoren

Bei den Theorien über die exogenen Faktoren steht im Vordergrund, daß es sich bei der Autoimmunisierung um Einflüsse von Viren, Bakterien, physikalischen und chemischen Noxen handeln könnte. Zwei verschiedene Mechanismen werden diskutiert (STEFFANINI 1959, FRITZ 1962, HÖRDER 1966, DACIE 1969): Einerseits können diese Noxen zu einer Änderung der

Antigenität der Zellen führen bzw. können in ein Zellantigen eingebaut werden, so daß dieses Antigen zum Autoantigen wird, das die Autoantikörper-Produktion anregt. Eine andere Möglichkeit besteht darin, daß eine exogene Noxe die Bildung von Antikörpern induziert, die dann gleichzeitig als Autoantikörper gegen körpereigene Antigene wirksam sind ("Cross-reacting-antibodies"). Zwei Faktoren sprechen vor allem für diese Thesen: Einerseits kann der Verlauf der Erkrankung akut sein (STEFFANINI 1959, GÜNTHER 1962, KINTZEL 1960, LEES 1960) und nach Abklingen der Symptome kann der positive Coombs-Test wieder negativ werden (LETTS 1969, STEFFANINI 1965, EVANS 1951) und andererseits gehen dem EVANS-Syndrom vielfach Infektionen, insbesondere des Respirationstraktes, voraus (FRITZ 1962, EVANS 1951, BONHAM-CARTER 1954, STEFFANINI 1959, HÖRDER 1966, STERNENDORFF 1967, PIROFSKY 1969).

### 3. Somatische Mutationen

Diese Theorie wird vor allem von MATTHEWS (1965) vertreten. Er geht dabei von der "clonal selection theory" von BRUNET (1959) aus, wobei es zu somatischen Mutationen bei immun-kompetenten Zellen kommen kann, so daß sog. "forbidden clons" entstehen. Diese "forbidden clons" führen zur Bildung von Autoantikörpern. Diese Theorie stützt sich auf die Tatsache, daß autoimmunhaemolytische Anaemien im Verlauf von malignen proliferativen Erkrankungen des lymphatischen und reticuloendothelialen Systems entstehen können. Die

Fähigkeit von Zellen mit verbotenen Clons nicht nur Autoantikörper gegen Erythrocyten und Thrombocyten zu bilden, sondern auch die Störung der Gamma-Globulinbildung, die in 7 von 11 Fällen, bei denen die Gamma-Globulinwerte angegeben waren, in Form einer Hypergammaglobulinaemie könnte dieses Phaenomen erklären.

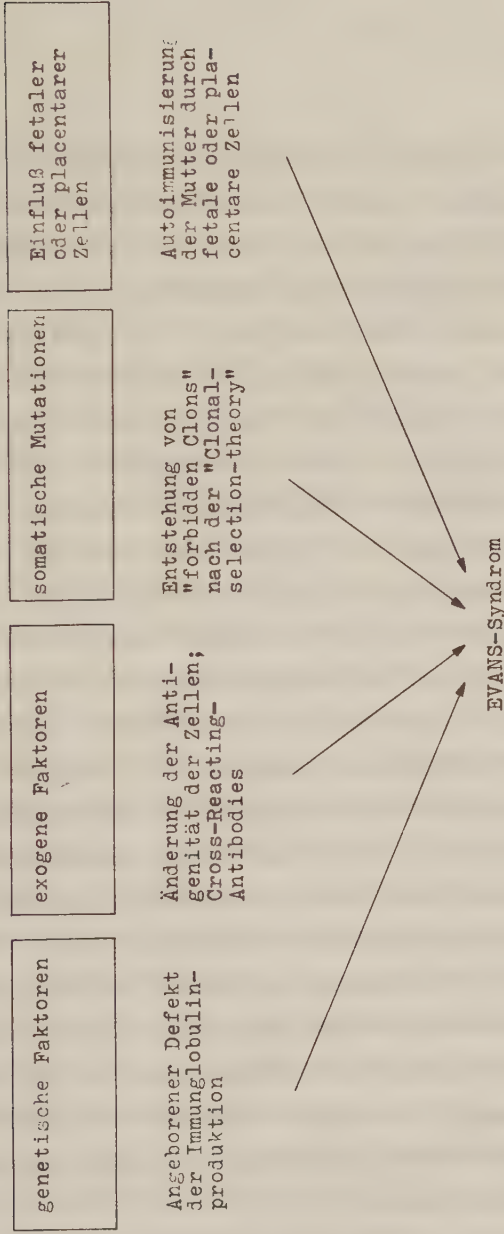
#### 4. Einfluß von fetalen oder placentaren Zellen

LONGPRE (1970) hat die Hypothese aufgestellt, daß es auch zu einer Autoimmunisierung der Mutter durch fetale oder placentare Zellen kommen könnte. Der von ihm beschriebene Krankheitsverlauf läßt diese These möglich erscheinen. Auch könnte die Tatsache, daß 5 der 7 beim EVANS-Syndrom beobachteten Schwangerschaften in direktem Zusammenhang mit dem Krankheitsausbruch oder mit einem Rezidiv der Erkrankung standen, in diesem Sinne gedeutet werden, ebenso wie die Tatsache, daß nach Beendigung der Schwangerschaft bei allen Frauen eine weitgehende Remission eintrat.

Über die Art, wie die Autoantikörper die Erythrocyten und Thrombocyten schädigen, gibt es keine einheitlichen Theorien, vielmehr sind bisher nur Einzelphaenomene diskutiert worden. Markierungen von Erythrocyten und Thrombocyten mit Chrom 51 haben gezeigt, daß diese vorzeitig durch die Milz oder Leber eliminiert werden. Darüber hinaus ist die Möglichkeit denkbar,



## Möglichkeiten zur Ätiologie des EVANS-Syndroms



daß die durch Antikörper geschädigten Erythrocyten und Thrombocyten besonders in den Arteriolen und Kapillaren zu Autoagglutination neigen. Dies könnte zu einer Verlangsamung des Blutstroms und zu einer Phagocytose in den Arteriolen und Kapillaren führen (DACE 1969). Vor allem CROSBY (1957) vertritt die Theorie, daß eine Thrombocytenerschädigung durch Antikörper der Beginn einer Thrombocytenaktivität ist, wodurch es zur Agglutination dieser Blutplättchen in den Gefäßen kommt. Dies könnte zur Ausbildung von winzigen Thromben und Emboli führen und sich im peripheren Blutbild als Thrombocytopenie darstellen. Diese Theorie stützt sich vor allem auf die Befunde, daß bei Obduktionen immer wieder Thromben und Embolien in den verschiedensten Organen gefunden werden. Es wäre jedoch auch durchaus möglich, daß es durch eine massive intravasale Haemolyse zum Freiwerden von koagulierenden Valenzen aus den geschädigten Erythrocyten kommt, wodurch es dann in Form einer Verbrauchskoagulopathie ohne Anwesenheit von gegen Thrombocyten gerichteten Antikörpern zu einer Thrombocytopenie kommen kann (LICHT 1968). Daran ist vor allem bei Patienten zu denken, bei denen die haemolytische Anaemie der Thrombocytopenie zeitlich vorausgeht bzw. gleichzeitig mit ihr auftritt. Auch bei den Fällen, bei denen keine gegen Thrombocyten gerichtete Antikörper nachgewiesen werden können, muß dieser pathogenetische Mechanismus diskutiert werden.

Ein anderer vermuteter pathogenetischer Mechanismus stützt sich auf die Beobachtung, daß bei vielen Fällen von EVANS-Syndrom eine Veränderung der Erythrocyten in Form von Sphärocytose, Anisocytose und Poikilocytose gesehen wird. Es wird angenommen, daß diese Formveränderungen der Erythrocyten durch Antikörper bewirkt werden könnten (DACIE 1969, FISHER 1947) und daß die Erythrocyten auf Grund dieser Formveränderungen in der Milz sequestriert bzw. phagocytiert werden. Auch könnte die Adsorption von Antikörpern an die Oberfläche der Erythrocyten zu Veränderungen der Oberflächenstrukturen bzw. der Membranstrukturen führen, in diesem Sinne spricht die von uns oft in der Literatur gefundene Herabsetzung der osmotischen Resistenz der Erythrocyten, so daß es dadurch zu einem Untergang der roten Blutkörperchen in der Milz in Form eines "osmotischen Todes" (BEGEMANN 1970) oder zu einem Zelltod durch Veränderung des Zellstoffwechsels kommen könnte (DACIE 1969). Auf die Rolle der Milz bei der Elimination der Erythrocyten und Thrombocyten wurde schon eingegangen. Wie anhand von radioaktiv markierten Erythrocyten und Thrombocyten nachgewiesen werden konnte, werden diese in der Milz, aber auch in der Leber und im Knochenmark abgebaut. Der Ort des Abbaus ist jedoch sehr von der Art der Autoantikörper abhängig. So werden Erythrocyten mit inkompletten Antikörpern, also vornehmlich IgG-Antikörper, in der Milz abgebaut, während Erythrocyten mit kompletten IgM-Antikörpern oder mit stark agglutinierenden Antikörpern vornehmlich in Leber und

Knochenmark abgebaut werden (DAUSSET 1958, DACIE 1969, BEGEMANN 1970). Daraus ergeben sich nicht nur Folgerungen für die Indikation zur Splenektomie, sondern es könnte auch erklären, warum die Splenektomie mit so unterschiedlichem Erfolg durchgeführt worden ist.

Ungeklärt ist bisher auch die Entstehung der Purpura. Obgleich sie in der Regel erst bei Plättchenwerten unter 50 000 auftritt, sind jedoch auch Fälle beobachtet worden, bei denen bei weit geringeren Thrombocytenwerten keine Purpura zustande kam. Es wird angenommen, daß die Purpura über eine Beteiligung des Gefäßendothels an den Antigen-Antikörper-Reaktionen zustande kommt (WEINER 1956, STEFFANINI 1959) bzw. daß die Antigen-Antikörper-Reaktion zu einer Aktivierung der Fibrinolyse führen könnte, wodurch eine Erhöhung der Gefäßdurchlässigkeit und somit eine Blutung aus den Gefäßen bewirkt werden könnte (BEGEMANN 1970). Darüber hinaus ist es jedoch auch denkbar, daß die Purpura im Zuge der oben beschriebenen Verbrauchskoagulopathie entsteht, in dem Sinne, daß durch das Freiwerden von koagulatorischen Valenzen aus den Erythrocyten eine Thrombocytopenie und eine Hypokoagulabilität, also eine allgemeine Blutungsneigung durch den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, entsteht (LASCH 1971, PÖTTGEN 1973).

Angesichts der Vielschichtigkeit, mit der sich das EVANS-Syndrom präsentiert, ist es zweifelhaft, ob diesem Krank-

heitsbild ein einheitlicher Pathomechanismus zu Grunde liegt. Vielmehr berechtigt diese Vielschichtigkeit zu der Annahme, daß durch das Zusammenwirken der verschiedensten aetiologisch möglichen Faktoren es zu einem autoimmunologischen Syndrom kommt, dessen hervorstechendes Zeichen das Vorhandensein von inkompletten Wärmeautoantikörpern ist. Daß es zur Produktion von Autoantikörpern - zumindest gegen Erythrocyten - kommt, darf als gesichert angenommen werden. Demgegenüber gelingt der Nachweis von gegen Thrombocyten gerichteten Antikörpern nur recht selten und bleibt in vielen Fällen recht zweifelhaft, obgleich die Tatsache feststeht, daß eine Thrombocytopenie vorhanden ist. Ebenfalls ungewöhnlich ist das Verhalten der Leukocyten. Es können normale Leukocytenzahlen festgestellt werden, aber auch eine Leukocytose bzw. eine Leukopenie. Nach unseren Berechnungen ist das Auftreten einer Leukopenie mit 39 % der Fälle am häufigsten. Dennoch konnten in nur wenigen Fällen Antikörper gegen Leukocyten nachgewiesen werden. Ungeklärt ist auch, warum die Anaemie der Thrombocytopenie vorausgehen kann und in anderen Fällen ihr erst folgt. Ungeklärt ist weiterhin, warum in manchen Fällen mit Thrombocytopenie ein positiver Coombs-Test nachgewiesen wird, ohne daß eine Anaemie festgestellt werden kann. Auch ist die Möglichkeit beobachtet worden, daß eine Anaemie mit Leukopenie der Thrombocytopenie vorausgeht (GROSBY 1957) bzw. daß sich zuerst eine Anaemie entwickelt und später nach Abklingen der Anaemie eine Thrombocytopenie mit Leukopenie (BAUMGARTNER 1956).

Wir glauben daher, daß hinter den Autoantikörpern, die durch den direkten Coombs-Test als inkomplette Wärmeautoantikörper nachgewiesen werden können, ein breites Spektrum gleichartig erscheinender, aber in ihrer Feinstruktur verschieden modifizierter Autoantikörper zu finden sein könnte. Dieses breite Autoantikörper-Spektrum können nicht nur die Erythrocyten, Leukocyten und Thrombocyten im peripheren Blut, sondern auch deren Vorstufen im Knochenmark schädigen, wobei die Art der Schädigung der verschiedenen Blutzellelemente nicht nur von der Art des Antikörpers, sondern möglicherweise auch von einer genetisch festgelegten Sensibilität des Patienten gegenüber dem Autoantikörper abhängen könnte. Für diese Annahme spricht auch der Umstand, daß auf der anderen Seite bei autoimmunhaemolytischen Anaemien durch Wärmeautoantikörper im Verlauf der Erkrankung eine Typenänderung dieser Antikörper vorkommen kann (DACIE 1969). Unsere Hypothese könnte nicht nur klären, warum gleichzeitig verschiedene Blutzellelemente bzw. deren Vorstufen im Knochenmark betroffen sind, sondern auch, warum sich das Krankheitsbild einmal primär als Anaemie und einmal primär als Thrombocytopenie zeigt - nämlich in Abhängigkeit von der Feinstruktur und dem möglichen Typenwechsel der Autoantikörper (siehe Abb. 12).

| WÄRMEAUTOANTIKÖRPER |      |                           |                           |                    |                                |                    |  |                          |                  |  |
|---------------------|------|---------------------------|---------------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------|--|--------------------------|------------------|--|
|                     |      | immun-hämolytische Anämie |                           |                    | idiopathische Thrombozytopenie |                    |  | idiopathische Leukopenie |                  |  |
|                     |      | i.h.A.                    | pseudo-aplastische i.h.A. | aplastische i.h.A. | i.t.P.                         | aplastische i.t.P. |  | i.L.                     | aplastische i.L. |  |
| MARK                | BLUT | Erythrozyt                |                           |                    |                                | Thrombozyt         |  |                          | Leukozyt         |  |
|                     |      | Reticulozyt               |                           |                    |                                |                    |  |                          |                  |  |
|                     |      | Normoblast                |                           |                    |                                | Megakaryozyt       |  |                          | Metamyelozyt     |  |

Abb. 12: Die Möglichkeiten der Schädigung der Zellelemente des peripheren Blutes und des Knochenmarks durch inkomplette Wärmeautoantikörper.  
(Zeichenerklärung: stark umrandete Zellen = Normalbefund; schwach umrandete Zellen = Verminderung oder Fehlen der Zellen im Blut und/oder im Knochenmark).



## G. Zusammenfassung

Als EVANS-Syndrom bezeichnet man die Syntropie einer durch Wärmeautoantikörper hervorgerufenen autoimmunhaemolytischen Anaemie und einer idiopathischen Thrombocytopenie.

Wir haben einen 32 Jahre altgewordenen Patienten mit einem derartigen Krankheitsbild beobachtet, bei dem es trotz Behandlung mit Prednison und Cytostatica immer wieder zu haemolytischen Krisen kam und bei dem sich in der Schlußphase der Erkrankung eine Verbrauchskoagulopathie mit Schock entwickelte. Es wird auf Grund einer Analyse von 112 in der Literatur mitgeteilten Fällen ein Überblick über Klinik und Pathologie des EVANS-Syndroms gegeben.

Das weibliche Geschlecht ist von der Krankheit häufiger betroffen als das männliche, wobei der Beginn der Erkrankung vornehmlich zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr liegt. In der Anamnese der Patienten wird häufig über infektiöse oder allergische Vorerkrankungen der verschiedensten Art berichtet. Die Symptomatik ist abhängig vom Typ der Erkrankung, wobei sich 7 verschiedene Typen herausstellen lassen. Die Kardinalsymptome sind Ikterus, Splenomegalie, Blässe und Purpura. Die Anaemie äußert sich in einer Erythrocytopenie, einer Verminderung des Haemoglobins und der osmotischen Resistenz der Erythrocyten sowie einer Hyperbilirubinaemie. Die BKS ist oft stark beschleunigt. Bei 14 Patienten lag

die tatsächliche maximale Erythrocytenüberlebenszeit gemessen mit Chrom 51 bei 32 Tagen. Die Thrombocyten sind auf mindestens  $90\,000/\text{mm}^3$  erniedrigt, können jedoch in Einzelfällen völlig fehlen. Die Blutungszeit ist in der Regel verlängert, die Gerinnungszeit dagegen normal. Die Überlebenszeit der Thrombocyten war in 6 Fällen auf durchschnittlich 1,5 Tage deutlich verringert.

Das Knochenmark zeigt in der Regel eine Hyperplasie der Erythropoese, jedoch kommen auch hypoplastische bis aplastische Krisen vor. In den meisten Fällen liegt eine Vermehrung der Megakaryocyten vor, wobei verschiedentlich Bildungs- und Reifungsstörungen der Thrombocyten gesehen werden.

Inkomplette Wärmeautoantikörper gegen Erythrocyten können in fast allen Fällen mit Hilfe des direkten Coombs-Testes nachgewiesen werden. Darüber hinaus fiel der Leukocytenagglutinationstest bei 4 Patienten mit deutlicher Leukopenie positiv aus und in 13 Fällen wurden Antikörper gegen Thrombocyten nachgewiesen. Eine falsch positive Wassermann-Reaktion ergab sich bei 5 Patienten.

Das Auftreten von EVANS-Syndrom und Schwangerschaft wurde 7mal beobachtet. Die Schwangerschaft scheint die Prognose nicht zu verschlechtern. 5 Graviditäten standen in direktem Zusammenhang mit dem Beginn der Erkrankung oder einem Rezidiv. Nach Beendigung der Schwangerschaft kommt es zu einer weitgehenden Remission.

Die Splenektomie erwies sich als die erfolgreichste Therapie neben der Verabreichung von Corticosteroiden oder Cytostatica.

Die Krankheitsdauer schwankt zwischen 1 Monat und 18 Jahren. Die Mortalität liegt bei 25 % mit einer mittleren Überlebenszeit von 5 Jahren. Die meisten Patienten verstarben in einer haemolytischen Krise oder infolge einer nicht zu beherrschenden Blutung. In wenigen Fällen waren Thrombosen bzw. Embolien sowie akutes Nierenversagen die Todesursache.

Bei den Sektionsbefunden standen im Vordergrund die Hyperplasie der Erythropoese im Knochenmark sowie Reifungshemmung und Degeneration der Megakaryocyten. Haemosiderotische Veränderungen wurden im Knochenmark, in den Lymphknoten, in der Milz sowie in der Leber beobachtet. Thrombosen fanden sich in den Gefäßen der Milz, in den Beinvenen, Lungengefäßen, Nierengefäßen und im Pfortaderbereich. Die haemorrhagische Diathese äußerte sich bei 4 Patienten durch cerebrale Blutungen.

In der Diskussion zur Ätiologie stehen zur Zeit 4 Faktoren, die für die Bildung von Autoantikörpern verantwortlich gemacht werden: 1. genetische Faktoren, 2. exogene Faktoren, 3. somatische Mutationen, 4. der Einfluß von fetalen oder placentaren Zellen.

Angesichts der Vielschichtigkeit, mit der sich das EVANS-Syndrom präsentiert, ist es zweifelhaft, ob diesem Krankheitsbild ein einheitlicher Pathomechanismus zu Grunde liegt. Verschiedene mögliche pathogenetische Faktoren werden diskutiert.

L i t e r a t u r

=====

1. Ala, F.A. and D.J.C. Shearman :  
A Case of Autoimmune Haemolytic Anaemia, Thrombocytopenia and  
Landry - Guillain - Barré Syndrome.  
Acta haemat. 34: 361-369 , 1965
2. Baldini, M.G.:  
Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and the ITP Syndrom.  
Med. Clinics of North Am. 56 : 47-64 , 1972
3. Baumgartner, W.:  
Maladie par autoaggression. Akute hämolytische Anämie,  
thrombocytopenische Purpura und Granulocytopenie.  
Helvetica Medica Acta 23 : 324-330 , 1956
4. Begemann, H.:  
Klinische Hämatologie  
Thieme-Verlag Stuttgart XII , 856 , 1970
5. Bernard, J., J.Dausset , G.Malinvaud et G.Lesueur :  
Anémies leucopénies, thrombopénies immunologiques.  
Association d'anticorps dirigés contre les trois lignées cellulaires  
du sang.  
Bull. méd. Hôp. Paris 70 : 651-667 , 1954
6. Bonham - Carter, K.E., I.A.B.Cathie und C.Gasser :  
Aplastische Anämie (chronische Erythroblastophthie) bedingt  
durch Autoimmunisierung.  
Schweiz. med. Wschr. 39 : 1114-1116 , 1954
7. Bousser, J. , D.Christol, J.Dausset, S.Rempon, H.Jallut et J.P.Mery  
Épisode érythroblastopénique prolongé ayant marqué le début  
d'une anémie hémolytique chronique avec auto-anticorps.  
Le sang .Paris 26 : 804-810 , 1955

8. Brunet, P. , Y.Najean et J.Bernard :  
Étude de dix cas d'association d'anémie hémolytique idiopathique  
immunologique et de purpura thrombopénique.  
Sem. Hôp. Paris 40 : 294-302 , 1964
9. Brunner, H.F. und P.G.Trick :  
Simultane thrombopenische Purpura und autoimmune hämolytische  
Anämie.  
Dtsch. med. Wschr. 87 : 1002-1005 , 1962
10. Casano, G. :  
Rapporti tra anemia emolitica e diatesi emorragiche.  
Boll. Soc. Med.-Chir. Pisa 2 : 4-20 , 1933
11. Crosby, W.H. and H.Rappaport :  
Autoimmune Hemolytic Anemia.  
Blood 12 : 42-45 , 1957
12. Dacie, J.V. :  
The haemolytic anaemias, congenital and acquired.  
Churchill London , 1954
13. Dacie, J.V. :  
The haemolytic anaemias.  
Part II - The auto-immune haemolytic anaemias.  
Churchill London , 1962
14. Dacie, J.V. and G.O. de Gruchy :  
Auto-antibodies in acquired haemolytic anaemia.  
J. clin. Path. 4 : 253-271 , 1951
15. Dacie, J.V. and S.M.Worlledge :  
Auto-immune Hemolytic Anemias.  
Progress in hematology 6 : 82-120 , 1969

16. Dameshek, W. and M.J. Rosenthal :  
The treatment of acquired hemolytic anemia.  
ed. clinics of North Am. 35 : 1423-1440 , 1951
17. Daus et, J. and J.Colombani :  
The Serology and the Prognosis of 128 Cases of Autoimmune  
Hemolytic anemia.  
Blood 14 : 1280-1301 , 1959
18. Evans, R.S. :  
Acute hemolytic anemia with autoagglutination : a case report.  
Stanford med. Bull. 1 : 178-182 , 1943
19. Evans, R.S. and R.T. Duane :  
Acquired hemolytic anemia.  
Blood 4 : 1196-1213 , 1949
20. Evans, R.S., K.Takahashi, R.T. Duane, R. Payne and C.-K. Liu.:  
Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia.  
Arch. int. Med. 87 : 48-65 , 1951
21. Fisher, J.A.:  
The cryptogenic acquired haemolytic anaemias.  
Quart. J. of Med. 16 : 245-262 , 1947
22. Fritz, E. :  
Gleichzeitiges Vorkommen von Autoaggressionskrankheiten des  
Blutes und Antikörpermangelsyndrom.  
Münch. med. Wschr. 104 : 1269-1272 , 1962
23. Gasser, C. et L.Holländer :  
Anémie hémolytique acquise aigue.  
Rev. d'Hémat. 6 : 316-333 , 1951
24. Günther, F.W. und F.W. Bube :  
Zur Diagnostik und Therapie der perakuten hämolytischen Anämie  
in Verbindung mit Thrombozytopenie durch Autoimmunkörper.  
Arch. Kinderheilk. 167 : 155-159 , 1962

25. Harris-Jones, J.N., D.M.McLellan and G.Owen :  
Haemolytic anaemia following thrombocytopenic purpura.  
Brit. med. J. I : 624-625 , 1958
26. Heck, J. und G.Gehrmann :  
Probleme des Evans-Syndroms.  
Dtsch. med. Wschr. 98 : 1163-1168 , 1973
27. Hennemann, H.H. und H.Kraus :  
Chronische Thrombozytopenie (Morbus Werlhof) und erworbene  
hämolytische Anämie bei zwei Schwestern.  
Dtsch. med. Wschr. 89 : 1161-1166 , 1964
28. d'Heureuse-Gerhardt, R.:  
Evans-Syndrom mit anderen Autoaggressionssymptomen.  
Das deutsche Gesundheitswesen 23 : 835-839 , 1968
29. Hörder, M.H., R.Manrique und J.Weinreich :  
Über gleichzeitig auftretende Thrombozytopenie und erworbene  
hämolytische Anämie.  
Die med. Welt 17 : 1502-1507 , 1966
30. Kintzel, H.-W. und G. Schmidt :  
Perakute hämolytische Anämie (Typ Lederer) nach thrombocytopenischer  
Purpura beim Kind.  
Zschr. Kinderheilkd 83 : 362-368 , 1960
31. Kissmeyer-Nielsen, F., K.Bent-Hansen and J.Kieler :  
Immuno-Hemolytic Anemia with Familial Occurrence.  
Acta med. Scand. 144 : 35-39 , 1952
32. Krauss, H., L.Heilmeyer und J.Weinreich :  
Ergebnisse und Indikationen der Splenektomie bei verschiedenen  
Blutkrankheiten.  
Fol. hämatol. N.F. 3 : 243-268 , 1959
33. Lasch, H.G., K.Huth, D.L.Heene, G.Müller-Berghaus, M.-H.Hörder,  
H.Jenzerik, C.Mittermayer und W.Sandritter :  
Die Klinik der Verbrauchskoagulopathie.  
Dtsch. med. Wschr. 96 : 715-727 , 1971

34. Lees, M.H., O.D.Fisher and J.M.Shanks :  
Case of Immune Aplastic Haemolytic Anemia with Thrombocytopenia.  
Brit. med. J. II : 110-111 , 1960
35. Letts, H.W. and B. Redentser :  
Thrombocytopenia, hemolytic anemia and two pregnancies.  
Amer. J. clin. Path. 40 : 481-486 , 1968
36. Licht, W., G.A.Jutzler, U.Büch und R.Th.Hofmann :  
Verbrauchskoagulopathie bei hämolytischem Transfusionszwischenfall  
Dtsch. med. Wschr. 93 : 344-349 , 1968
37. Loeb, V., W.B. Seaman and C.V.Moore :  
The Use of Thorium Dioxide Sol (Thorotrast) in the Roentgenologic  
Demonstration of Accessory Spleens.  
Blood 7 : 904-914 , 1952
38. Longpré, B., L.Cousineau et R.Losito :  
Association du syndrome d'Evans et de la grossesse.  
L'Union Méd. Can. 99 : 1825-1827 , 1970
39. Martin, H. und J.C.Schubert :  
Autoaggressionskrankheiten des Blutes.  
Landarzt 43 : 1511-1519 , 1967
40. Matthews, R.J.:  
Idiopathic autoimmune Hemolytic Anemia and Idiopathic  
Thrombocytopenic Purpura Associated with Diffuse Hypergamma-  
globulinemia, Amyloidosis, Hypoalbuminemia and Plasmacytosis.  
Am. J. of Med. 39 : 972-983 , 1965
41. Mittermayer, C., H.Madreiter, F.Schindera und K.Huth :  
Über Endocarditis verrucosa simplex bei Schock und Verbrauchs-  
koagulopathie.  
Verh. Dtsch. Ges. f. Path. 55 : 350-355 , 1971
42. Müller, W. und J. Weinreich :  
Immun-Pancytopenien.  
Klin. Wschr. 34 : 505-509 , 1956

43. Otto, H.:  
Über das Evans-Syndrom.  
Zschr. ärztl. Fortbildung. 64 : 259 -261 , 1970
44. Pirofsky, B.:  
Autoimmunization and the Autoimmune Hemolytic Anemias.  
Williams and Wilkins Baltimore, 1969
45. Pisciotto, A.V. :  
Clinical and Laboratory Correlation in Severe Autoimmune  
Hemolytic Anemia.  
Arch. internat. Med. 104 : 264-276 , 1959
46. Flenert, W. und G.Rogner :  
Thrombozytopenie und Thrombozytopathie.  
In: Opitz, H. , F.Schmid (Hrsg.): Handbuch der Kinderheilkunde,  
Bd VI  
Springer: Berlin-Heidelberg-New York , 1967, 1143 ff.
47. Pöttgen, W.:  
Verbrauchskoagulopathie und Hyperfibrinolyse - Diagnose und  
Therapie.  
Der kliniker 2: 23-35 , 1973
48. Redleaf, P.D., St.Paul and A.S.Gilbertsen :  
Thrombocytopenic Purpura Following Splenectomy.  
Arch. internat. Med. 109 : 573-578 , 1962
49. Richmond, J., M.F.A. Woodruff, R.A.Cumming and K.W.Donald :  
A case of idiopathic thrombocytopenia and autoimmune haemolytic  
anemia treated by thymic irradiation and by administration of  
imuran and actinomycin-C.  
Lancet II : 125-128 , 1963
50. Saida, K., S.Mitsutani, I.Yamasawa and S.Hiraide :  
Evans-Syndrom : Report of a Case.  
Jap. Arch. Int. Med. 16 : 387-391 , 1969

51. Schubotho, H.:  
Gerologie und Klinik der autoimmunhämolytischen Erkrankungen.  
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 11: 466-624 , 1959
52. Secco, L., G. Arantes und N.S.Romeo :  
Anemia hemolitica y purpura trombopenica.  
Rev. méd. argent. 47 : 1102-1106 , 1960
53. Jeevers, G., M. Lehtinen and K. Aho :  
Development of Immune Haemolytic Anaemia and Thrombocytopenia  
in a Chronic Biologic False-Positive Reaktor for Syphilis.  
Scand. J. Haemat. 5 : 264-270 , 1965
54. Silverstein, M.N., L.A. Aaro and R.D. Kempers:  
Evans-Syndrom and Pregnancy.  
Amer. J. med. Sciences 252 : 206-211 , 1966
55. Silverstein, M.N. and F. J. Heck :  
Acquired hemolytic anemia and associated thrombocytopenic  
purpura : with special References to Evans-Syndrom.  
Proc. Mayo Clin. 37 : 122-128 , 1962
56. Stefanini, M., S. Piomelli and R.H. Mele :  
Immuno-Hematologic Disorders in Childhood.  
Int. Arch. Allergy 15 : 16-34 , 1959
57. Sterndorff, B.:  
Autoimmun haemolytisk anaemi og trombocytopenisk purpura hos  
samme patient.  
Ugeskr. Laeg. 129 : 1221-1225 , 1967
58. Stickney, J.M. and D.G. Hanlon :  
Acquired Hemolytic Anemia.  
N.Clin. North America, July 1956 p.p. 1015-1024
59. Stark, H. und A.G. Jung :  
Die hämorrhagischen Diathesen.  
In: Jadassohn, J.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten  
Springer Berlin 1965 , Ergänzungswerk Band II/2 : S. 348

60. Waugh, T.R.:  
Acquired Haemolytic Jaundice in a Woman Previously Splenectomized  
for Essential Thrombocytopenia.  
Folia haemat. Lpz. 48 : 248-260 , 1932
61. Weiner, W., J.P.Whitehead and W.J.Walkden :  
Acquired haemolytic anaemia.  
Brit. med. J. I : 73-77 , 1956
62. Weinreich, J.:  
Die Splenektomie bei Blutkrankheiten.  
Acta hepato-splen. 6 : 261-272 , 1959
63. Young, L.E. and G. Miller :  
The long-term picture in autoimmune hemolytic disease.  
Trans. Ass. Amer. Phycus. 66 : 190-199 , 1958

Literatur zum Moschcowitz-Syndrom

64. Amorosi, E.L. and J.E. Ultmann:  
Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and  
review of the literature.  
Medicine (Baltimore) 45 : 139-159 , 1966
65. Brain, M.C., J.V. Dacie and D.O. Hourihone:  
Microangiopathic Haemolytic Anaemia: The Possible Role of  
vascular Lesions in Pathogenesis.  
Brit. J. Haemat. 8 : 358-374, 1962
66. Frick, P.G. und W.H. Hitzig:  
Zur Klinik und Pathogenese der thrombotischen Mikroangio-  
pathie. Vorkommen bei Antikörpermangel.  
Schweizer Med. Wschr. 89 : 58-61 , 1959
67. Lechler, E., O.Klein, K. Schumacher, R. Gross, M. Eder und  
H. Kunst : Moschcowitz-Syndrom.  
Dtsch. Med. Wschr. 94 : 2323-2334 , 1969

68. Nyiri, J. und G. Benkó:  
Moschcowitzsyndrom mit interessanter gynäkologischer  
Manifestation.  
Z. f. Ärztl. Fortbildung 58 : 172-178 , 1964
69. Symmers, W.St.C.:  
Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia  
(Thrombotic Microangiopathy).  
Brit. Med. Journal 25 : 897-903 , 1952

Herrn Prof. Dr. med. Volker Becker, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Erlangen-Nürnberg, danke ich für die Vergabe dieser Arbeit, für die gewährte Unterstützung und die Übernahme des Referats.

Herrn Dr. med. Manfred Stolte, Wissenschaftlicher Assistent am Pathologischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg, danke ich für die Beratung bei der Planung und Durchführung dieser Arbeit.



### Lebenslauf

Am 25. Februar 1948 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Rudolf Mehling und seiner Ehefrau Angelika Mehling, geb. Wuenschel, in Würzburg geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Würzburg wurde ich in das Siebold-Gymnasium in Würzburg aufgenommen, wo ich am 23. Juli 1968 das Abitur ablegte.

Vom 1. Oktober 1968 bis 1. Oktober 1969 leistete ich den Grundwehrdienst bei der Bundeswehr in Wildflecken und Veitshöchheim als Fernmelder. Danach studierte ich ab 1. Oktober 1969 an der Universität Erlangen-Nürnberg Medizin. Die Ärztliche Vorprüfung bestand ich im März 1972 an dieser Universität. Im Sommersemester 1972 studierte ich an der Technischen Universität in München Medizin und kehrte im Wintersemester 1972 wieder an die Universität Erlangen-Nürnberg zurück, wo ich im Sommersemester 1975 mein Studium mit dem Staatsexamen beendete.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent am Missions-ärztlichen Institut in Würzburg tätig.





*Copie - Center 2000*  
852 ERLANGEN • Obere Karlstr. 30